

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : C07C 35/52, 43/192, 49/813, 49/83, C07F 7/18		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/14174 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. März 1999 (25.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05874 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. September 1998 (16.09.98) (30) Prioritätsdaten: 197 41 050.2 18. September 1997 (18.09.97) DE 198 32 159.7 17. Juli 1998 (17.07.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRANDES, Arndt [DE/DE]; Pahlkestrasse 5, D-42115 Wuppertal (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Niederradenberg 15, D-42327 Wuppertal (DE). STOLTEFUSS, Jürgen [DE/DE]; Parkstrasse 20, D-42781 Haan (DE). SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestrasse 63, D-42115 Wuppertal (DE). BREMM, Klaus-Dieter [DE/DE]; Eberhardstrasse 20, D-45661 Recklinghausen (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, D-42113 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE]; Am Eckbusch 55b, D-42113 Wuppertal (DE). ANTONS, Stefan [DE/DE]; Schwalbenweg 3, D-51373 Leverkusen (DE). PAULSEN, Holger [DE/DE];		Pahlkestrasse 5, D-42115 Wuppertal (DE). MÜLLER, Stephan, Nicholas [DE/DE]; Rhönstrasse 19, D-42349 Wuppertal (DE). NAAB, Paul [DE/DE]; Amalienstrasse 29, D-42287 Wuppertal (DE). SCHMECK, Carsten [DE/DE]; Hosfelds Katernberg 2, D-42113 Wuppertal (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
<b>Veröffentlicht</b> Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.			
(54) Title: SUBSTITUTED TETRAHYDRONAPHTHALINE AND ANALOGOUS COMPOUNDS (54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE TETRAHYDRO-NAPHTALINE UND ANALOGE VERBINDUNGEN (57) Abstract The invention relates to substituted tetrahydronaphthaline and analogous compounds which are produced by reducing or condensing corresponding functional substituents to substituted tetrahydronaphthaline and analogous compounds according to usual methods. In addition, functional groups are converted to the desired groups in the same manner. The inventive compounds are suited for additives in medicaments especially in medicaments for treating arteriosclerosis and dyslipidaemia. (57) Zusammenfassung Substituierte Tetrahydro-naphthaline und analoge Verbindungen werden hergestellt, indem man entsprechende funktionelle Substituenten an substituierten Tetrahydro-naphthalinen und analogen Verbindungen nach üblichen Methoden reduziert oder kondensiert und auf diese Art und Weise funktionelle Gruppen in die gewünschten Gruppen überführt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose sowie Dyslipidämien.			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

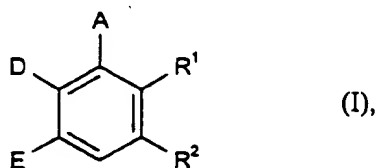
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Substituierte Tetrahydro-naphthaline und analoge Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Tetrahydro-naphthaline und analoge  
 5 Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Aus der Publikation US-5 169 857-A2 sind 7-(polysubstituierte Pyridyl)-6-heptenoate zur Behandlung der Arteriosklerose, Lipoproteinaemia und Hyperproteinaemia  
 10 bekannt. Außerdem wird die Herstellung von 7-(4-Aryl-3-pyridyl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoate in der Publikation EP-325 130-A2 beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Tetrahydro-naphthaline und analoge Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



15

in welcher

- A für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 20 für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht,  
 wobei Aryl und die oben aufgeführten heterocyclischen Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Cyano, Halogen,  
 25 Nitro, Carboxyl, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Oxyalkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7

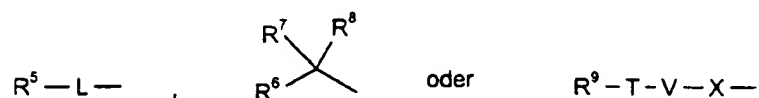
Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^3R^4$  substituiert sind,

worin

5

$R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 D für einen Rest der Formel



steht, worin

15

$R^5$ ,  $R^6$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten,

20

wobei die Cyclen, gegebenenfalls, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluor-

25

methoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch Aryl oder Trifluormethyl substituiertes Aryl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen, gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind,

30



und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-SO_2R^{12}$  oder  $-NR^{13}R^{14}$  substituiert sind,

worin

5

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

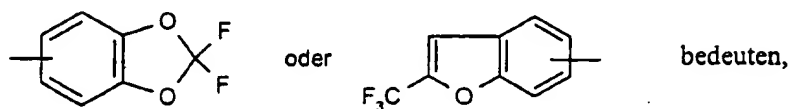
10

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^3$  und  $R^4$  haben,

15

oder

$R^5$  und/oder  $R^6$  einen Rest der Formel



20

$R^7$  Wasserstoff, Halogen oder Methyl bedeutet,

und

25

$R^8$  Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  bedeutet,

30

worin

$R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^3$  und  $R^4$  haben,

5 oder

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR^{17}$  bilden,

worin

10

$R^{17}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert ist,

20

T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

25

T oder X eine Bindung bedeutet,

V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine  $-NR^{18}$ -Gruppe steht,

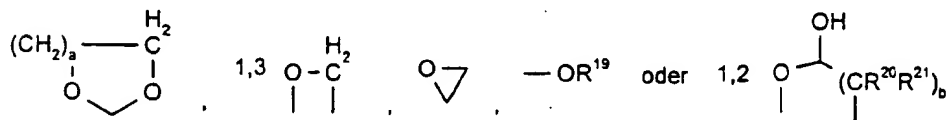
worin

30

$R^{18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

E für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoff-  
 atomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-  
 lenstoffatomen oder Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht,  
 das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7  
 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder durch  
 einen Rest der Formel



substituiert sein muß,

15

worin

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

20 R<sup>19</sup> Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, geradkettiges  
 oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder  
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen  
 bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder ver-  
 zweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl  
 substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl,  
 25 Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes  
 Phenyl substituiert sein kann,

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>22</sup> sub-  
 stituiert ist,

30

worin

5  $R^{22}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

10  $R^{19}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 9 Fluoratomen bedeutet,

15  $R^{20}$  und  $R^{21}$  gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

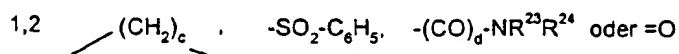
20  $R^{20}$  und  $R^{21}$  gemeinsam einen 3 bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,

25 und, gegebenenfalls auch geminal, die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls bis zu 6-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Hydroxy, Nitril, Halogen, Carboxyl, Nitro, Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, 30 geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Oxyacyl oder Carboxyl mit jeweils

bis zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und/oder die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

und/oder von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

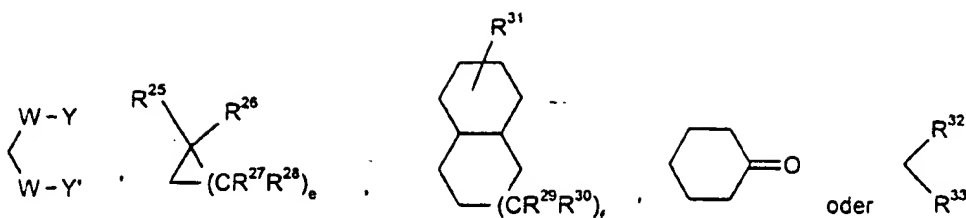
worin

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Phenyl oder Nitro substituiert ist,

und/oder die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



substituiert ist,

5        worin

W        entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

10        Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte  
Alkylenkette bilden,

e        eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

f        eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

15

$R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

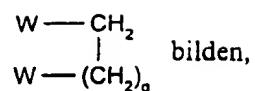
oder

$R^{25}$  und  $R^{26}$  oder  $R^{27}$  und  $R^{28}$  jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

25

oder

$R^{25}$  und  $R^{26}$  oder  $R^{27}$  und  $R^{28}$  jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



worin

5                    W    die oben angegebene Bedeutung hat,

g            eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

10                    R<sup>32</sup> und R<sup>33</sup> gemeinsam einen 3- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel SO, SO<sub>2</sub> oder -NR<sup>34</sup> enthält,

worin

15                    R<sup>34</sup>    Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und deren Stereoisomere, Stereoisomerengemische und Salze.

20                    Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

25                    Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

30

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclus, gegebenenfalls benzokondensiert, steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Indolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Benzo[b]thiophen, Benzo[b]furanyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Chinolyl, Furyl, Pyridyl und Thienyl.

Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

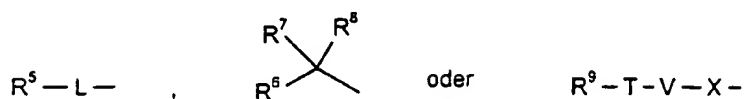
A für Cyclopentyl oder für Cyclohexyl steht, oder für Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrrol oder Morpholin steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch



geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

D für einen Rest der Formel

5



steht, worin

10

$R^5$ ,  $R^6$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrrolidinyl, Indolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Phenoxathiin-2-yl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten,

15

wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzoxathiazolyl, oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Phenyl substituiert sind,

20

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{11}$  oder  $-SO_2R^{12}$  substituiert sind,

25

worin

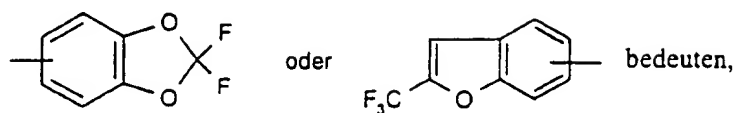
$R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

30

oder

$R^5$  und/oder  $R^6$  einen Rest der Formel

5



$R^7$  Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,

10

und

$R^8$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit bis zu jeweils 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  bedeutet,

15

worin

$R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

oder

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR^{17}$  bilden,

25

worin

R<sup>17</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

10 T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

15 T oder X eine Bindung bedeutet,

V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>18</sup>- steht,

worin

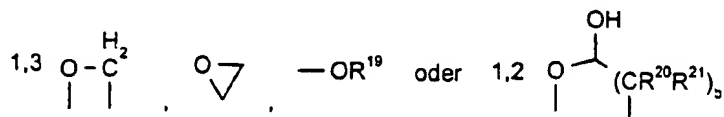
20

R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

25 E für Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl oder -heptyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, -butyl, -hexyl, -pentyl, -heptyl oder durch Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

30

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carboxylgruppe und/oder durch einen Rest der Formel



5

substituiert sein muß,

worin

10

b eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

15

R<sup>19</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

20

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>22</sup> substituiert ist,

worin

25

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

30

$R^{19}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{20}$  und  $R^{21}$  gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

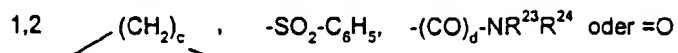
$R^{20}$  und  $R^{21}$  gemeinsam einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylring bilden,

und die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis ca. 5 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Oxyacyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und/oder die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls

durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



5

substituiert ist,

worin

10

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

$R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder Trifluormethyl substituiert ist,

20

und/oder die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



substituiert ist,

25

worin

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylkette bilden,

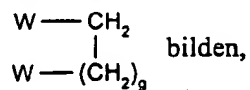
e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> oder R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden oder

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> oder R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



worin

W die oben angegebene Bedeutung hat,

g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

R<sup>32</sup> und R<sup>33</sup> gemeinsam einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH oder NCH<sub>3</sub> enthält,

und deren Stereoisomere, Stereoisomerengemische und Salze.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

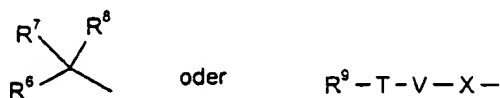
in welcher

5

A für Phenyl, Pyridyl oder Thienyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

10

D für einen Rest der Formel



steht,

15

worin

$R^6$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

20

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Phenoxathiin-2-yl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrrolidiny, Morpholinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten,

25

wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzothiazolyl, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Phenyl substituiert sind

30

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{11}$  oder  $-SO_2R^{12}$  substituiert sind,

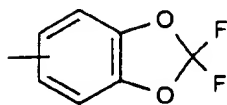


worin

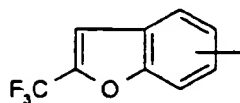
$R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten,  
das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch  
5 Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigt  
Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

10  $R^6$  einen Rest der Formel



oder



bedeutet,

$R^7$  Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

15

und

$R^8$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluor-  
methoxy, oder geradkettiges oder verzweigt Alkoxy oder Alkyl mit  
20 jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  
- $NR^{15}R^{16}$  bedeutet,

worin

25  $R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerad-  
kettiges oder verzweigt Alkyl mit bis zu 3 Kohlen-  
stoffatomen bedeuten,

oder

30

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR^{17}$  bilden,

worin

5  $R^{17}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert ist,

T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

oder

T oder X eine Bindung bedeutet,

20 V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel  $-NR^{18}$  steht,

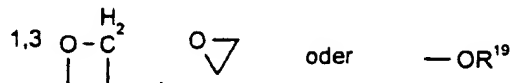
worin

25  $R^{18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 E für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder einen Rest der Formel



5

substituiert sein muß,

worin

10 R<sup>19</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder  
15 verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

20 und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>22</sup> substituiert ist,

worin

25 R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

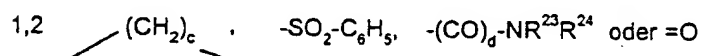
30 R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 und die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Fluor, Hydroxyl, Trifluormethyl, Carboxyl, Azido, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4  
10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, Methoxy, Oxyacetyl und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

15 und/oder die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

20 und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

25 worin

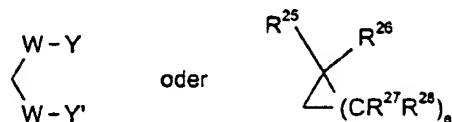
c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

30  $R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu

4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

und/oder die die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



substituiert ist,

worin

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylenkette bilden,

e eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,

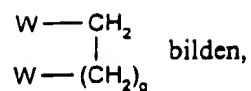
$R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  und  $R^{28}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

$R^{25}$  und  $R^{26}$  oder  $R^{27}$  und  $R^{28}$  jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden,

oder

$R^{25}$  und  $R^{26}$  oder  $R^{27}$  und  $R^{28}$  jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



worin

5 W die oben angegebene Bedeutung hat,

g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

und deren Stereoisomere, Stereoisomerengemische und Salze.

10

Ganz besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

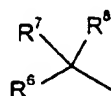
15

A für gegebenenfalls durch Fluor substituiertes Phenyl, insbesondere 4-Fluorphenyl, steht,

und

20

D für einen Rest der Formel



steht,

25

worin

R<sup>6</sup> Phenyl oder Trifluormethyl-substituiertes Phenyl bedeutet, wobei Trifluormethyl-substituiertes Phenyl bevorzugt ist,

$R^7$  Wasserstoff bedeutet,

$R^8$  Wasserstoff, Fluor, Methoxy oder Hydroxy bedeutet, wobei Fluor bevorzugt ist

5

oder

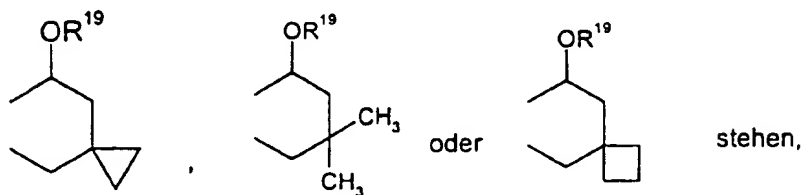
$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam eine Carbonylgruppe bilden,

10 E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder  
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen  
steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

und

15

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für einen Rest der Formel



worin

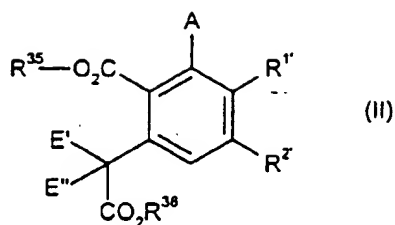
20

$R^{19}$  Wasserstoff bedeutet,

und deren Stereoisomere, Stereoisomerengemische und Salze.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

5

$R^{35}$  und  $R^{36}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

$R^{1'}$  und  $R^{2'}$  gemeinsam für die unter  $R^1$  und  $R^2$  oben angegebene geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen stehen, die durch tert. Butyl-dimethyl-silanyloxy (OTBS) substituiert ist,

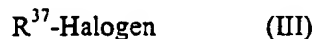
und

15

$E'$  und  $E''$  gemeinsam mit dem an sie gebundenen Kohlenstoffatom den oben angegebenen Bedeutungsumfang von E umfassen,

zunächst durch selektive Reduktion des aliphatischen Esters und anschließende Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20



in welcher

25

$R^{37}$  für Mesyl, Tosyl oder Sulfonyl steht,

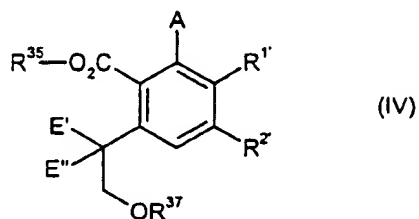
und



Halogen für Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise für Chlor steht,

in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base,

5 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

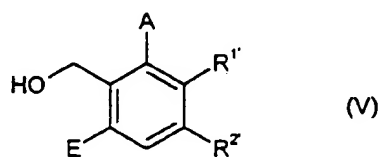


in welcher

10 A, E', E'', R¹, R², R³⁵ und R³⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

diese in einem weiteren Schritt in Abhängigkeit von den oben angegebenen  
 15 Definitionen von E'/E'' entweder durch eine zweifache Reduktion oder durch eine  
 Verseifung, Bartonreaktion und eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen  
 Formel (V)



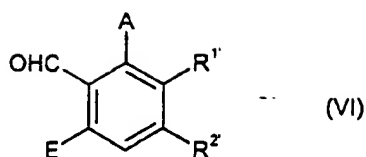
in welcher

20

A, E, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

25 anschließend durch Oxidation die Aldehyde der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

A, E, R<sup>1'</sup> und R<sup>2'</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

5

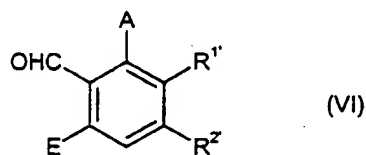
herstellt,

und abschließend beispielsweise durch eine Grignard-Reaktion die Formylgruppe in den Rest D überführt und die TBS-Gruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

10

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

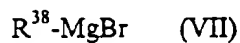


15 in welcher

A, E, R<sup>1'</sup> und R<sup>2'</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst wie unter [A] beschrieben in einer Grignard-Reaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20

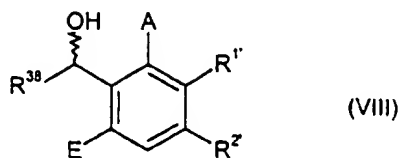


in welcher

25

R<sup>38</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> umfaßt,

in inerten Lösemitteln und unter Schutzgasatmosphäre in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



5 in welcher

A, D, E, R<sup>38</sup>, R<sup>1'</sup> und R<sup>2'</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

10.

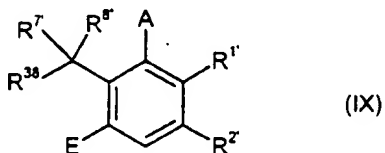
gegebenenfalls auf dieser Stufe ausgehend von der Hydroxyfunktion die unter D angegebenen Substituenten R<sup>7</sup>/R<sup>8</sup> nach üblichen Methoden einführt,

und abschließend die TBS-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in inerten Löse-  
 15 mitteln abspaltet,

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

20



in welcher

A, E, R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> und R<sup>38</sup> die oben angegebene Bedeutung haben

25

und

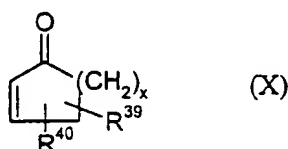
$R^{7'}$  und  $R^{8'}$  gemeinsam für die Carbonylgruppe stehen,

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) reduziert und abschließend wie unter [A] beschrieben umgesetzt,

5

oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



10

in welcher

x eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

15

und

$R^{39}$  und  $R^{40}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff stehen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

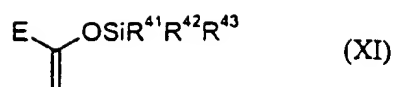
20

wobei  $R^{39}$  und  $R^{40}$  auch geminal positioniert sein können,

oder

25  $R^{39}$  und  $R^{40}$  gemeinsam einen spiroverknüpften Carbocyclus mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden,

mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



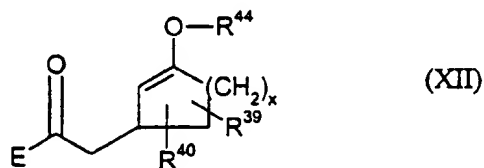
wobei

5 E die oben angegebene Bedeutung hat,

und

10  $\text{R}^{41}$ ,  $\text{R}^{42}$  und  $\text{R}^{43}$  gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen,

in Anwesenheit eines Metall- oder Halbmetallreagenzes, zunächst über die intermediäre Stufe der allgemeinen Formel (XII)



15

in welcher

20 x, E,  $\text{R}^{39}$  und  $\text{R}^{40}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und

$\text{R}^{44}$  für Metall- oder Halbmetallderivate, vorzugsweise für die des Titans steht,

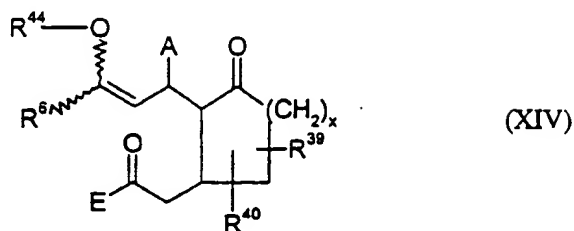
25 und durch Zugabe der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

5  $R^6$  und A die oben angegebene Bedeutung haben,

über die Intermediate der allgemeinen Formel (XIV)

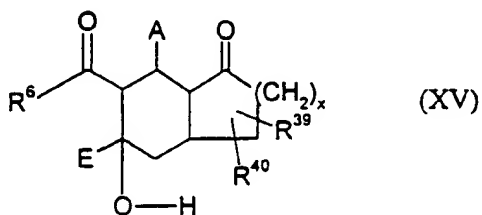


10

in welcher

A, E,  $R^6$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{44}$  und x die oben angegebene Bedeutung haben,

15 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



in welcher

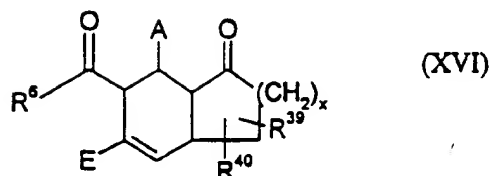
20

A, E,  $R^6$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$  und x, die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

anschließend durch eine Eliminierung die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)

5

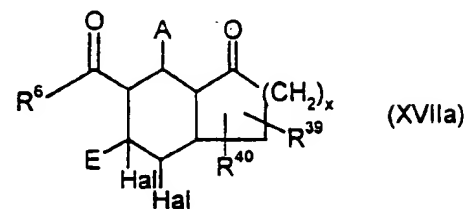
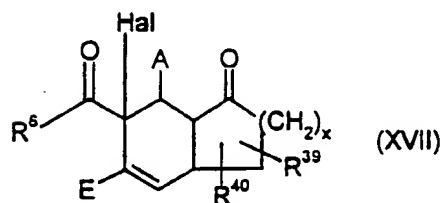


in welcher

10 A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup> und x die oben angegebene Bedeutungen haben,

herstellt,

15 in einem weiteren Schritt durch eine Halogenierung Halogenverbindungen, z.B. die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII) und/oder (XVIIa)



in welcher

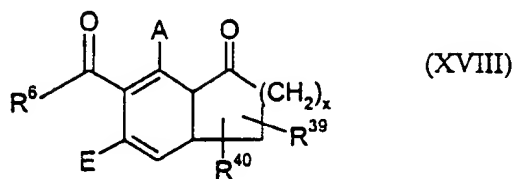
20

R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, x, A und E die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und

25 Hal für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

über die in situ entstehende Cyclohexadiene der allgemeinen Formel (XVIII) oder deren Isomere



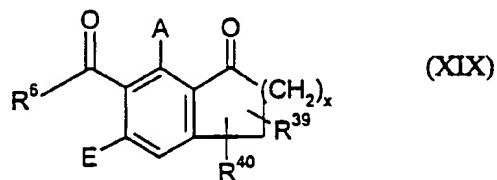
5

in welcher

A, E, x, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

10

nach Oxidation die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX)



15

in welcher

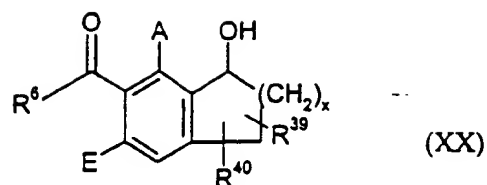
A, E, x, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben

herstellt,

20

desweiteren durch die Reduktion der Ketofunktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (XX)





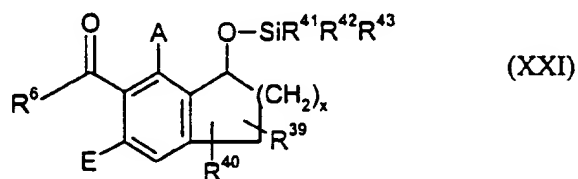
worin

5 A, E, x, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt, wobei die Reduktion auch stereoselektiv durchgeführt werden kann,

anschließend durch Silylierung, z.B. durch Umsetzung mit chlorierten oder  
 10 Trifluormethansulfonyl-substituierten Silylverbindungen (-SiR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>R<sup>43</sup>)

die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI)



15

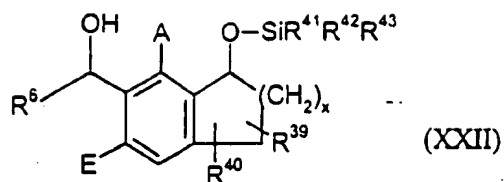
in welcher

x, A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> und R<sup>43</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20

herstellt,

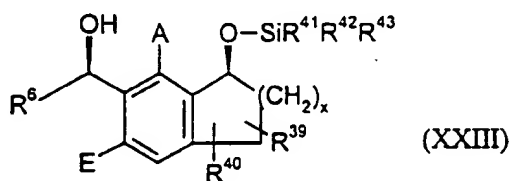
desweiteren durch Reduktion der zweiten Ketofunktion zunächst die Verbindungen  
 der allgemeinen Formel (XXII)



in welcher

5 x, A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> und R<sup>43</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

als Diastereomergemisch erhält, aus diesem anschließend durch Trennung das Isomer der allgemeinen Formel (XXIII)



10

in welcher

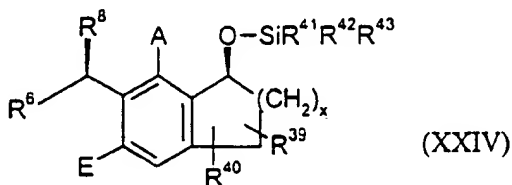
x, A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> und R<sup>43</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

15

gewinnt,

und gegebenenfalls durch nucleophile Substitution enantioselektiv die Hydroxyfunktion durch einen der oben unter R<sup>8</sup> aufgeführten Substituenten ersetzt und somit

20 Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIV)



in welcher

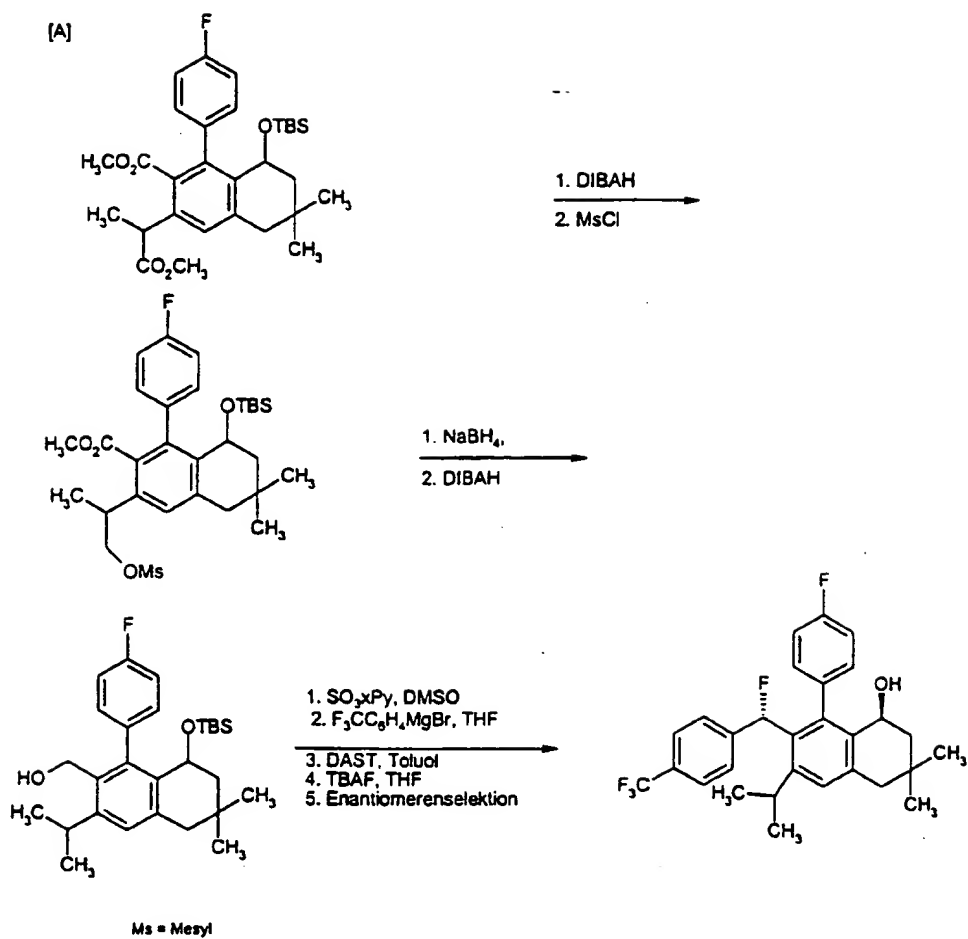
x, A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> und R<sup>43</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

5 erhält,

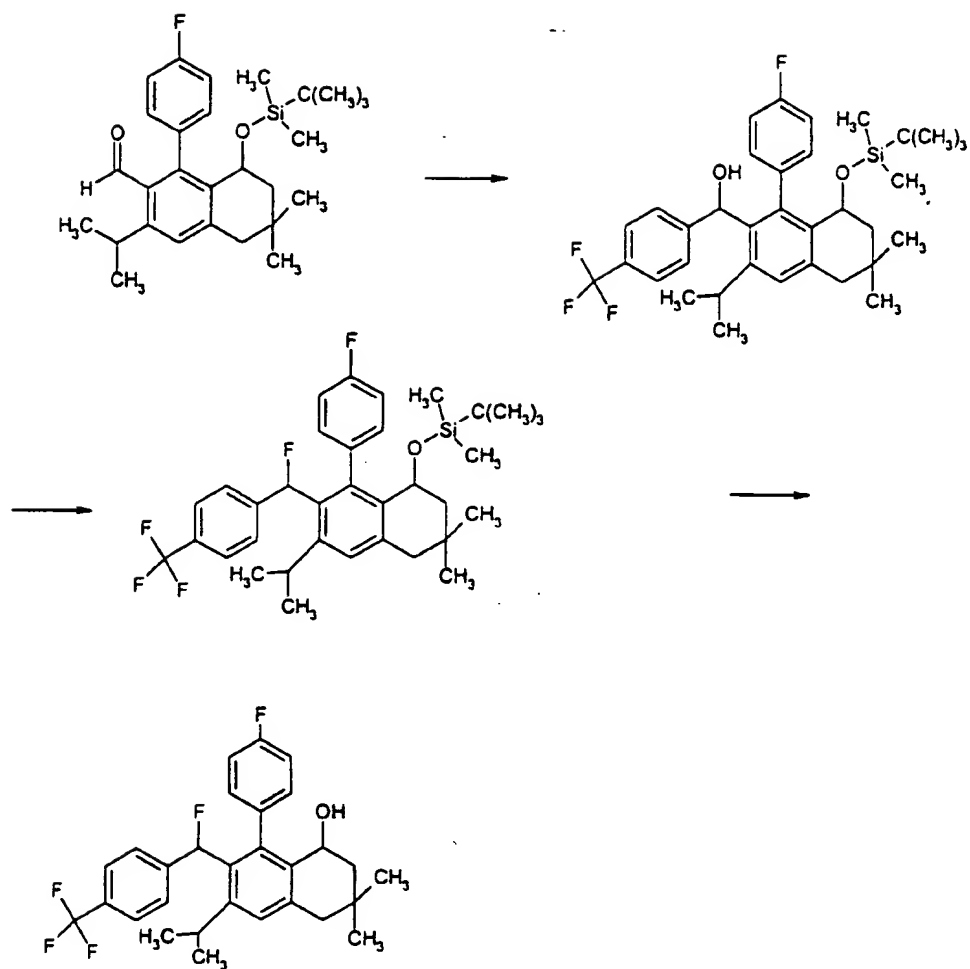
und in einem letzten Schritt die Hydroxyfunktion unter Abspaltung der Silylschutzgruppe nach üblichen Methoden freisetzt,

10 und im Fall der Enantiomere/Racemate nach üblichen Methoden trennt, wobei die Strukturen der allgemeinen Formeln (XV), (XVI), (XVII), (XVIIa) und (XVIII) in isomeren Formen (d.h. Enantiomere, Diastereomere, Regioisomere) auftreten können.

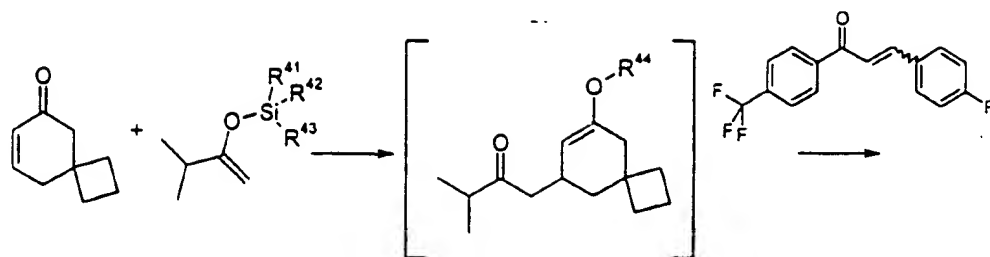
15 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



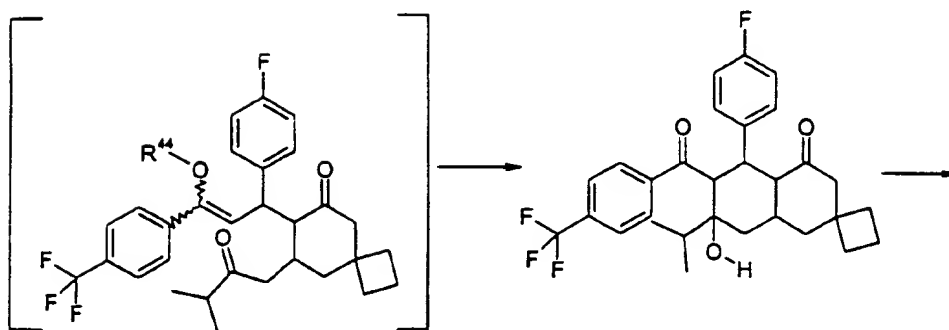
[B]



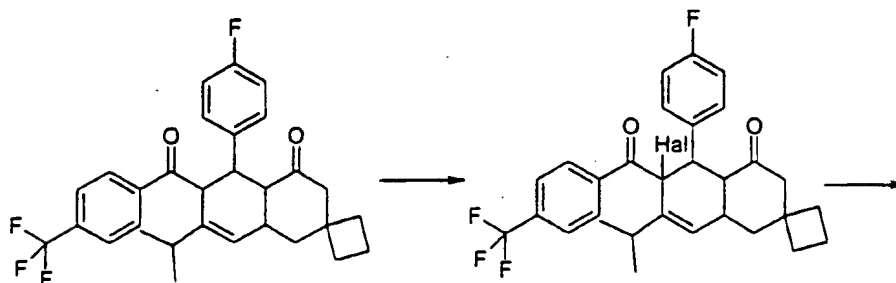
[D]



Intermediat in situ weiter umgesetzt; Intermediat und Diketon (= Hydrolyseprodukt) isolierbar



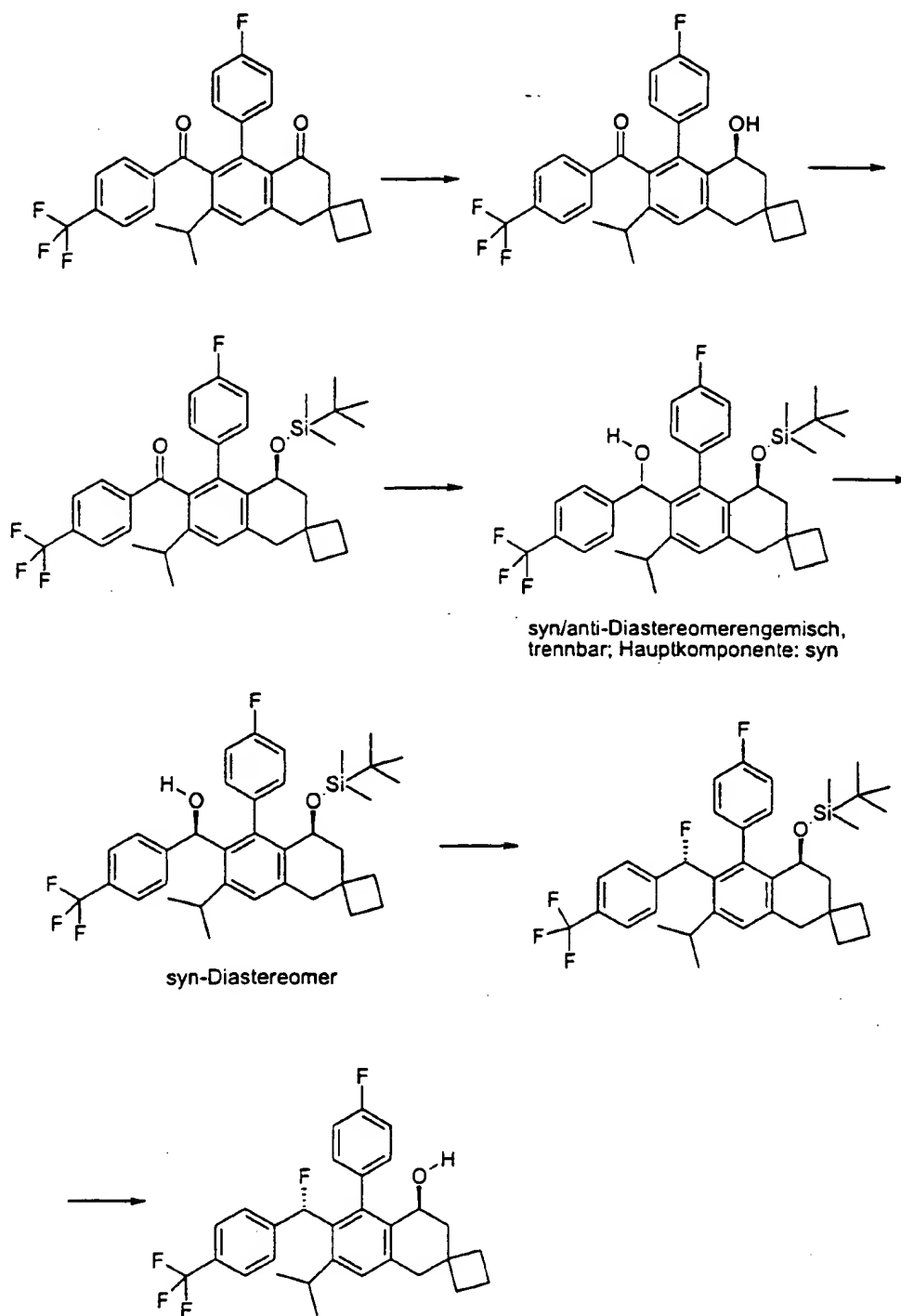
Intermediat reagiert in situ weiter; Triketon (= Hydrolyseprodukt) darstellbar



Gemisch von doppelbindungsisomeren Cyclohexenen (zentraler Ring)

Gemisch von isomeren Halogen-cyclohexenen (zentraler Ring)

\* R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup> und Hal haben die oben angegebene Bedeutung.



Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol,

Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder  
5 Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Toluol und Dichlormethan.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie  
10 beispielsweise n-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid, DBU oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird n-Butyllithium, DBU, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

15 Für die Verfahren eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird  
20 Natriumhydrid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als metallorganische Reagenzien eignen sich beispielsweise Systeme wie Mg/Brombenzotrifluorid und p-Trifluormethylphenyllithium.

25 Die Reduktionen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (IV) verlaufen im allgemeinen unter folgenden Reaktionsbedingungen:

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind,  
30 durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden



wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

5

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

10 Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $+50^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$  im Falle des DIBAH,  $0^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur im Falle des  $\text{NaBH}_4$ , besonders bevorzugt bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

15 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Umsetzungen mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (III) verlaufen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise mit Diethylether.

20

Als Basen eignen sich hierfür im allgemeinen die üblichen stark basischen Verbindungen. Hierzu gehören bevorzugt Di- und Trialkylamine wie beispielsweise Triethylamin oder lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie  
25 beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird Triethylamin eingesetzt.

Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid,  
30 Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder

Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Kaliumhydroxid eingesetzt.

Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, vorzugsweise 1 mol bis 2 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) eingesetzt.

Die Umsetzung verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -30°C bis Raumtemperatur, bevorzugt von -20°C bis 0°C.

Die Umsetzung verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich, bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (V) erfolgt im allgemeinen unter folgenden Reaktionsbedingungen:

Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt Pyridin oder lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird Pyridin eingesetzt.

- Für die Verfahren [B] und [C] eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat.
- 5 Besonders bevorzugt wird Natriumhydrid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als metallorganische Reagenzien eignen sich beispielsweise Systeme wie Mg/Brombenzotrifluorid und p-Trifluormethylphenyllithium.

- 10 Die Base wird in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 0,5 mol bis 2 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Ausgangsverbindung, eingesetzt.

Die Umsetzung mit Grignard-Reagenzien wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt bei 25°C bis 40°C, durchgeführt.

- 15 Die Grignard-Reaktionen werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 20 Die Halogenierungen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffen und Kohlenwasserstoffen, wobei Methylenchlorid und Toluol bevorzugt sind.

- 25 Als Halogenierungsmittel eignen sich beispielsweise Diethylamino-Schwefeltrifluorid (DAST), Morpholino-Schwefeltrifluorid oder  $\text{SOCl}_2$ .

- Die Halogenierung verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Halogenierungsmittels sowie Lösemittel.

- 30 Die Halogenierung verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich, bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normaldruck. In besonderen Fällen wird die Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bei Raumtemperatur bevorzugt.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) erfolgt mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) erfolgt in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran unter Schutzgasatmosphäre in einem Temperaturbereich von -78°C bis -10°C, vorzugsweise bei -25°C.

Die Derivatisierung der Hydroxyfunktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) erfolgt beispielsweise durch Oxidationen, Sulfonierungen, Alkylierungen, Hydrierungen, Halogenierung, Wittig/Grignard-Reaktionen und Sulfoamidierungen.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird n-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Gegebenenfalls ist es nötig, einige Reaktionsschritte unter Schutzgasatmosphäre durchzuführen.

Die Reduktion der Carbonylgruppe in den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) erfolgt im allgemeinen unter den oben angegebenen Reduktionsbedingungen, vorzugsweise mit Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol, in einem Temperaturbereich von -20°C bis 140°C, vorzugsweise von 0°C bis 110°C und Normaldruck.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (X) und (XI) erfolgt im allgemeinen unter folgenden Bedingungen:

Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

Die Base wird in einer Menge von 0,1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 5 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Ausgangsverbindung, eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -10°C bis +10°C, vorzugsweise von 5°C bis 10°C und Normaldruck.

Für die Durchführung des Verfahrens [D] eignen sich folgende Bedingungen:

5

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (X), (XI) und (XIII) zu Verbindungen der Formel (XV) kann ohne Isolierung der Zwischenprodukte (XII) und (XIV) erfolgen. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen zwischen Raumtemperatur und -20°C. Als Metall- oder Halbmetailreagenzien werden bevorzugt Titanreagenzien, beispielsweise Gemische von Titantetrachlorid und Titantetra-iso-propoxid insbesondere im Molverhältnis 3:1 eingesetzt. Als Lösemittel eignen sich die üblichen inerten Lösemittel, insbesondere Dichlormethan.

10

Die Eliminierung zu den Verbindungen der Formel (XVI) führt in der Regel zu einem Gemisch der verschiedenen möglichen Doppelbindungsisomere. Die Eliminierung gelingt unter üblichen Bedingungen, bevorzugt wird sie mit Thionylchlorid in Pyridin bei Temperaturen im Bereich -25 bis +25°C, bevorzugt -10 bis +10°C durchgeführt.

15

Die Halogenierung zu Verbindungen der Formel (XVII) führt ausgehend von dem in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Gemisch von Doppelbindungsisomeren wiederum zu einem Gemisch von Isomeren in Bezug auf die Position der Halogensubstituenten und der Doppel- bzw. Einfachbindung. Es werden übliche Reagenzien für die Halogenierung, bevorzugt für allylische Halogenierung sowie gegebenenfalls ein Radikalstarter verwendet. Bevorzugt sind hierfür z.B. N-Chlorsuccinimid, Brom- oder N-Bromsuccinimid und N-Bromacetamid. Als Lösemittel eignen sich die üblichen inerten Lösemittel, insbesondere Dichlormethan.

20

25

Die anschließende Eliminierung und Oxidation zum Aromaten kann ohne Isolierung der Zwischenprodukte in einem der oben aufgeführten Ether, bevorzugt Dioxan, bei Temperaturen von 0°C bis 150°C, bevorzugt Raumtemperatur bis 120°C, durchgeführt werden.

30

Für die Aromatisierung werden gegebenenfalls milde Oxidationsmittel wie elementarer Schwefel oder bevorzugt Chalkone eingesetzt. Chalkone sind  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone vom Typ  $C_6H_5-CO-CH=CH-C_6H_5$ . Die endständigen Phenylreste können jeweils einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen tragen. Bevorzugt wird z.B. das Chalkon 4- $CF_3$ - $C_6H_4$ - $CO-CH=CH-C_6H_4$ -4-F eingesetzt.

Die anschließende Reduktion der Ketogruppe erfolgt positions- und enantioselektiv, beispielsweise mit Boran-Diethylanilin-Komplex unter Zusatz eines chiralen Aminoalkohols wie 1-Aminoindan-2-ol in wasserfreien Ethern, insbesondere THF, unter Schutzgas bei Temperaturen von  $-70^\circ C$  bis  $50^\circ C$ .

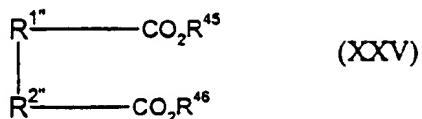
Die entstandene Hydroxylgruppe wird durch eine Trialkylsilylgruppe, beispielsweise die tert.-Butyldimethylsilyl-Gruppe geschützt. Die Einführung erfolgt über die üblichen aktiven Silylderivate, beispielsweise die Chloride oder die Trifluormethansulfonate (Triflate) in Gegenwart von sterisch gehinderten Basen wie z.B. Lutidin bei Temperaturen von  $-20^\circ C$  bis  $0^\circ C$  in inerten Lösemitteln wie Toluol unter Schutzgasatmosphäre.

Die zweite Ketofunktion kann nach üblichen Methoden beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid in Ethern, insbesondere in THF, bei Temperaturen von  $0^\circ C$  bis  $50^\circ C$  reduziert werden. Aus dem entstehenden Diastereomergemisch kann gegebenenfalls das gewünschte Diastereomer beispielsweise durch Chromatographie isoliert werden.

Details zu den weiteren möglichen Umsetzungen der Verbindungen der Formel (XXIII) wie z.B. Abspaltung der Silylschutzgruppen oder Einführung eines Fluorsubstituenten in den Substituenten D sind an anderer Stelle angegeben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man

Verbindungen der allgemeinen Formel (XXV)



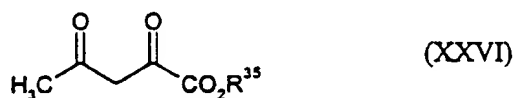
5 in welcher

$\text{R}^{1''}$  und  $\text{R}^{2''}$  für eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen stehen,

10 und

$\text{R}^{45}$  und  $\text{R}^{46}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15 durch 2-fache Umsetzung gemäß Literatur [M. Yamagushi et al., J. Org. Chem. 55, S. 1611-1623, 1990; vgl. auch z.B. M. Yamagushi, Tetrahedron Lett. 27, 21, 1986, 2401-2404] mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXVI)



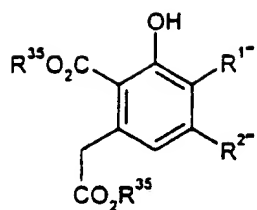
20 in welcher

$\text{R}^{35}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXVII)

25





(XXVII)

in welcher

$R^{35}$  die oben angegebene Bedeutung hat

5

und

$R^{1''}$  und  $R^{2''}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{1''}$  und  $R^{2''}$  haben, wobei die Alkylenkette durch eine Carbonylgruppe substituiert ist, umwandelt

10

und anschließend durch Einwirkung mit  $Tf_2O$ /Pyridin und Umsetzung in einem weiteren Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXVIII)



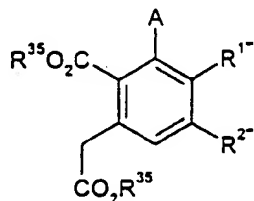
15

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

20

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Palladiumkomplexes in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIX)



(XXIX)

25

in welcher

$R^{35}$ ,  $R^{1'''}$  und  $R^{2'''}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

die Carbonylfunktion zur Hydroxyfunktion reduziert, diese durch Umsetzung mit TBSOTf blockiert und abschließend eine Alkylierung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXX)



in welcher

$E'''$  den oben angegebenen Bedeutungsumfang von  $E'$  und  $E''$  umfaßt,

durchführt.

Die Einführung des Substituten A erfolgt im allgemeinen in 2 Schritten, wobei zunächst mit  $Tf_2O$  in Pyridin umgesetzt wird. In einem weiteren Schritt erfolgt die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXVIII)

Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dioxan.

Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen  $PdCl_2((C_6H_5)_3)_2$ , Palladium-bis-dibenzylidenaceton ( $Pd(dba)_2$ ), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ( $Pd(dppf)Cl_2$ ) oder  $Pd(P(C_6H_5)_3)_4$ . Bevorzugt ist  $Pd(P(C_6H_5)_3)_4$ .

Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis +150°C, bevorzugt von +40°C bis +110°C, durchgeführt.

5 Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise mit DIBAH.

10

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

20

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

25 Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH<sub>4</sub>, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

30 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die anschließende Einführung der TBS-Gruppe erfolgt in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise mit Toluol, in einem Temperaturbereich von -30°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise -20°C bis 0°C und Normaldruck.

- 5 Die Alkylierung mit Alkylhalogeniden erfolgt im allgemeinen in inerten Lösemitteln in Anwesenheit einer Base.

Als Lösemittel eignen sich hierbei, je nach Art des Alkylierungsmittels alle inerten organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan oder  
10 Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, oder Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther, oder Gemische der genannten Lösemittel.

Als Basen für die Alkylierung eignen sich die üblichen basischen Verbindungen.  
15 Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkaliäthoxide wie Natriumäthoxid oder Lithiumdiisopropyläthoxid, Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumäthanolat, Kaliummethanolat, Kaliumäthanolat oder Kalium-ter.butylat, oder organische Amine wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, oder lithiumorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium. Bevorzugt ist  
20 Lithiumdiisopropyläthoxid.

Die Alkylierung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -70°C bis +80°C, bevorzugt von -70°C bis 0°C.

- 25 Die Alkylierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (XXV), (XXVI), (XXVII),  
30 (XXVIII) und (XXX) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

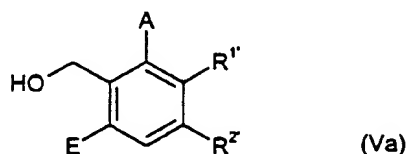
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIX) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind neu und können hergestellt werden, indem man

Verbindungen der allgemeinen Formel (Va)



in welcher

A, E, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20 unter Schutzgasatmosphäre in inerten Lösemitteln mit einem der oben aufgeführten Oxidationsmittel in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise mit dem SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex umgesetzt.

25 Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, Diisopropylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

30

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (Va), eingesetzt.

- 5 Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt Pyridin oder lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natrium-  
 10 hydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird Pyridin eingesetzt.

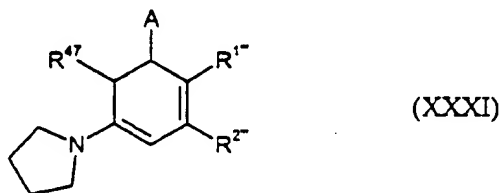
Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (Va) eingesetzt.

- 15 Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -50°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VIII) und (IX) sind neu und können hergestellt werden, indem man

20

Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXI)



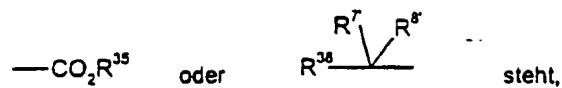
in welcher

25

A, R<sup>1'''</sup> und R<sup>2'''</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

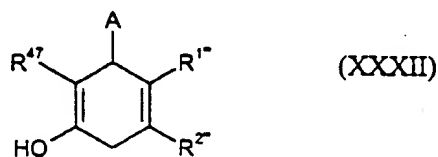
und

$R^{47}$  entweder für den Rest der Formel



worin  $R^{35}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

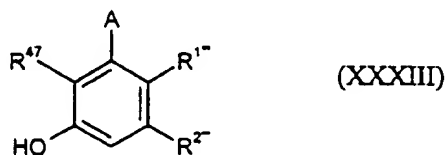
- 5      zunächst durch saure Hydrolyse mit wäßriger Zitronensäurelösung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXII)



- 10      in welcher

$A$ ,  $R^{1''}$ ,  $R^{2''}$  und  $R^{47}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

- 15      überführt, anschließend in inerten Lösemitteln eine Oxidation zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXIII)

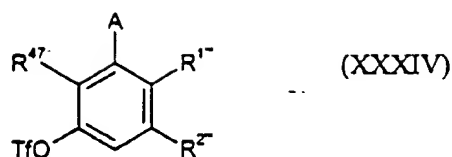


in welcher

- 20

$A$ ,  $R^{1''}$ ,  $R^{2''}$  und  $R^{47}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

durchführt, in einem weiteren Schritt die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXIV)



in welcher

5 A, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

durch Reaktion mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Pyridin herstellt, anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXV)

10  $E^{IV}$  (XXXV)

in welcher

15  $E^{IV}$  für Cycloalkenyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder  
für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, oder  
für einen Rest der Formel  $-R^{48}-Sn(R^{49}R^{50}R^{51})$  steht,

in welcher

20

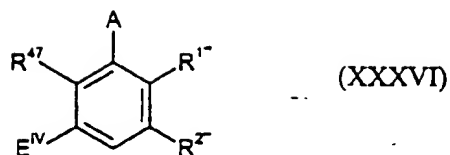
$R^{48}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25  $R^{49}$ ,  $R^{50}$  und  $R^{51}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

im System  $Pd(dba)_2/1,2$ -Bis(diphenylphosphino)ethan,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$  und LiCl in Anwesenheit eines inerten Lösemittels und einer Base unter Druck und Schutzgasatmosphäre zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXVI)

30

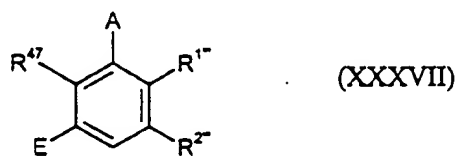




in welcher

- 5 A, E<sup>IV</sup>, R<sup>1'''</sup>, R<sup>2'''</sup> und R<sup>47</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt, eine Hydrierung in Anwesenheit eines Katalysators zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXVII)

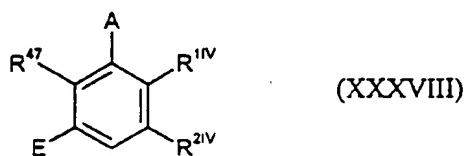


10

in welcher

- 15 A, E, R<sup>1'''</sup>, R<sup>2'''</sup> und R<sup>47</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

durchführt, in einem weiteren Schritt die selektive Reduktion der Carbonylgruppe (R<sup>1''</sup>/R<sup>2''</sup>) in Ethern zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXVIII)



20

in welcher

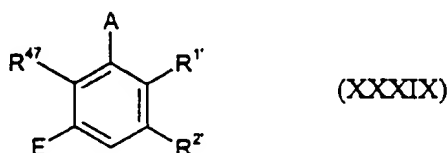
A, E und R<sup>47</sup> die oben angegebene Bedeutung haben

und

$R^{1IV}$  und  $R^{2IV}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{1'}$  und  $R^{2'}$  haben, wobei die Alkylenkette durch Hydroxy substituiert ist,

5

durchführt und abschließend durch Schützen die freie Hydroxyfunktion mit tert.-Butyldimethylsilyltriflat (TBS) in inerten Lösemitteln zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXIX)



10

in welcher

A, E,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  und  $R^{47}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

15

und im Fall  $R^{38} = CO_2R^{35}$  die Alkoxycarbonylfunktion nach üblichen Methoden zur Hydroxymethylfunktion selektiv reduziert.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI) erfolgt mit wäßrigen Lösungen gängiger Säuren bei einer Temperatur von 0°C bis 150°C, bevorzugt mit Carbonsäuren wie Zitronensäure und Oxalsäure bei 60°C und Normaldruck.

Die Oxidation zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXIII) erfolgt im Rahmen der vorliegenden Erfindung unter folgenden Bedingungen:

25

Als Lösemittel eignen sich für die Oxidation Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid,

30

Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Toluol.

- 5 Als Oxidationsmittel eignen sich beispielsweise Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Pyridiniumchlorochromat auf basischem Aluminiumoxid, Osmiumtetroxid, Natriumacetat/Jod und Mangandioxid. Bevorzugt ist 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon.
- 10 Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXIII), eingesetzt.
- Die Oxidation verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis
- 15 +100°C, bevorzugt von Raumtemperatur bis 80°C.
- Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.
- 20 Die Einführung der Hydroxyschutzgruppe Trifluormethansulfonyl in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXIII) erfolgt im allgemeinen in Pyridin mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in einem Temperaturbereich von -30°C bis +40°C, vorzugsweise bei -20°C bis 0°C und Normaldruck.
- 25 Die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXV) erfolgt im Falle der Olefine in einer Heckreaktion in einem Autoklaven mit einem Phosphino- und Palladiumkomplex, in Anwesenheit eines inerten Lösemittels und einer Base unter Stickstoffatmosphäre, in einem Temperaturbereich von +80°C bis +120°C, vorzugsweise bei 100°C oder im Fall der Alkenylstannylverbindungen bei
- 30 Raumtemperatur bis 100°C.

Als Lösemittel eignen sich die oben aufgeführten cyclischen Kohlenwasserstoffe und Ether, wobei Toluol und Dioxan bevorzugt sind.

5 Als Basen eignen sich die oben aufgeführten Dialkylamine, vorzugsweise Ethyldiisopropylamin.

Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 0,5 mol bis 5 mol, vorzugsweise 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXV) eingesetzt.

10

Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen  $\text{PdCl}_2((\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2$ , Palladium-bis-dibenzylidenacetone ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ),  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ ,  $\text{Pd}(\text{Oac})_2$ , gegebenenfalls unter Zusatz von Phosphinliganden (z.B. dppe, diphos, dba, Chiraphor, etc.)

15

Die Reduktion der Doppelbindung in Rest E''' erfolgt im allgemeinen mit einer Hydrierung.

20 Die Hydrierung erfolgt nach üblichen Methoden mit Wasserstoff in Anwesenheit von Edelmetalkatalysatoren, wie beispielsweise Pd/C, Pt/C oder Raney-Nickel in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol, in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C, bei Normaldruck oder Überdruck.

25

Die Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXVIII) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von 0°C bis +40°C, vorzugsweise 0°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

30

Als Reduktionsmittel eignen sich im allgemeinen Aluminiumhydride wie  $\text{LiAlH}_4$ , DIBAH, Red-Al; Borhydride wie  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaCNBH}_3$ ,  $\text{LiBH}_4$ ; Boran-Komplexe wie

BH<sub>3</sub> x THF, BH<sub>3</sub> x DMS, BH<sub>3</sub> x (Et<sub>2</sub>)NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder Boran-dimethylsulfid-Lösung in Tetrahydrofuran. Bevorzugt ist Boran-dimethylsulfid-Lösung in Tetrahydrofuran. Für stereoselektive Reduktionen können die Borankomplexe mit chiralen Auxiliaren wie chiralen Aminoalkoholen kombiniert werden; bevorzugt ist hier chirales Aminoindanol, z.B. 1R, 2S Aminoindanol.

Die Einführung der TBS-Gruppe zur Blockierung der Hydroxyfunktion erfolgt im allgemeinen in Toluol mit tert. Butyl-dimethylsilyltriflat und einer Base, bevorzugt 2,6-Lutidin, in einem Temperaturbereich von -30°C bis +10°C, vorzugsweise -20°C bis 0°C und Normaldruck.

Die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXIX) erfolgt im allgemeinen in Ether, THF oder in einem der oben aufgeführten cyclischen Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Toluol in einem Temperaturbereich von -78°C bis -20°C, vorzugsweise von -78°C bis -40°C und Normaldruck.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH, 0°C bis Raumtemperatur

im Falle des  $\text{NaBH}_4$ , besonders bevorzugt bei  $-78^\circ\text{C}$ , jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XXXI), (XXXII), (XXXIII), (XXXIV), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII) und (XXXIX) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXV) sind bekannt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXI) sind neu und können hergestellt werden, indem man Dimedon mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XL)

15

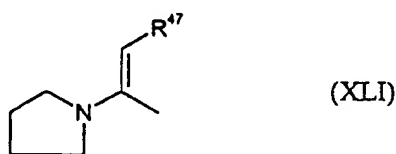


in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

20

und Verbindungen der allgemeinen Formel (XLI)



25 in welcher

$\text{R}^{17}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

in gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffen, vorzugsweise Cyclohexan, unter Rückfluß und Normaldruck umsetzt.

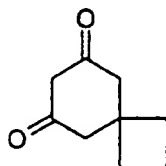
30

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XL) und (XLI) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) können in Analogie zu den im folgenden exemplarisch für die Verbindung Spiro[2,5]non-7-en-3-on beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Ausgehend von Cyclobutyl-dimedon(spiro[3,5]nonan-6,8-dion) der Formel (XLII)

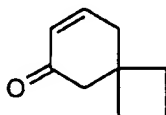
10



(XLII)

erhält man durch Umsetzung mit p-Toluolsulfonsäure (p-TSS) in Toluol und Isobutanol und anschließender Reduktion mit Red-Al in Toluol die Verbindung Spiro[2,5]non-7-en-3-on der Formel (XLIII)

15



(XLIII)

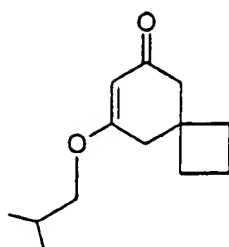
Die Umsetzung mit p-TSS / Isobutanol erfolgt unter Azeotropdestillation.

20

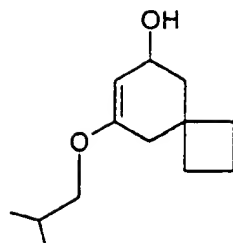
Die Reaktion erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 60°C, vorzugsweise von 20°C bis 50°C. Beide Reaktionsschritte werden bei Normaldruck durchgeführt.

Die Reaktion kann folgende Zwischenstufen durchlaufen:

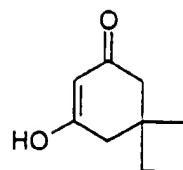
25



(XLIII)

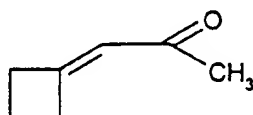


(XLIV)



(XLV)

Die Herstellung der Verbindung der Formel (XLII) erfolgt, indem man zunächst  
 5 durch Umsetzung von Cyclobutanon mit Triphenylphosphoranylid-2-propanon  
 und Benzoesäure die Verbindung Cyclobutyliden-2-propanon der Formel (XLVI)

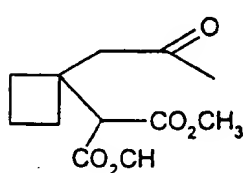


(XLVI)

herstellt,

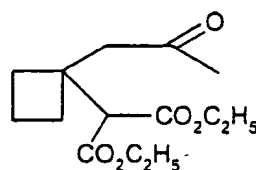
10

und abschließend mit Malonsäuredimethylester oder Malonsäurediethylester,  
 gegebenenfalls über die Sequenz von nicht isolierten Zwischenstufen der Formeln

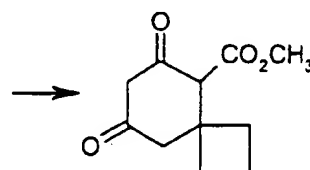


(XLVII)

bzw.



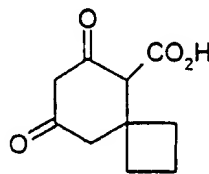
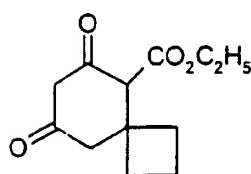
(XLVIII)



(XLIX)

15

bzw.





(L)

(LI)

umsetzt,

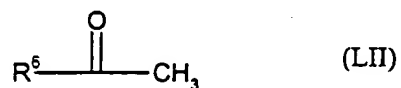
5 und abschließend eine Decarboxylierung durchführt.

Die Herstellung der Verbindung der Formel (XLVI) erfolgt in einem Temperaturbereich von 80°C bis 120°C und Normaldruck.

10 Die Umsetzung mit den entsprechenden Malonsäurediestern erfolgt in Methanol bzw. Ethanol und unter Normaldruck und Rückflußtemperatur.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) erfolgt durch Umsetzung der Verbindungen der Formel (LII)

15

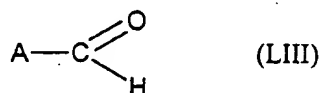


in welcher

$\text{R}^6$  die oben angegebene Bedeutung hat

20

und Verbindungen der allgemeinen Formel (LIII)



in welcher

25

A die oben angegebene Bedeutung hat,

in Methylcyclohexan und in Anwesenheit von konz. Schwefelsäure unter Rückflußtemperatur und Normaldruck umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (LII) und (LIII) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben ein nicht vorhersehbares pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle, im Vergleich zum Stand der Technik überlegene, pharmakologische Eigenschaften, insbesondere sind sie hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hypoalphalipoproteinämie, Dyslipidämien, 10 Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden.

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Stoffe wurde in folgendem Test bestimmt:

20

#### **CETP-Inhibitions-Testung**

##### Gewinnung von CETP

CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulenchromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu 25 wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml eingestellt und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion ( $d > 1,21$  g/ml) wird auf eine Sephadex®Phenyl-Sepharose 4B (Fa. Pharmacia) Säule aufgetragen, mit 0,15 M NaCl/0,001 M TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend mit dest. Wasser eluiert. 30 Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50mM NaAcetat pH 4,5 dialysiert und auf eine CM-Sepharose® (Fa. Pharmacia)-Säule aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-

Fraktionen werden gegen 10 mM TrisHCl pH 7,4 dialysiert und anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q®-Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

#### Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

- 5 50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3\*4 l PDB-Puffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02% NaN<sub>3</sub>) dialysiert. Pro 10 ml Retentatvolumen wird anschließend 20 µl <sup>3</sup>H-Cholesterin (Dupont NET-725;  
10 1 -µCi/ml gelöst in Ethanol !) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N<sub>2</sub> inkubiert.

- Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die  
15 Lipoproteinfraktionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoproteinfraktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenröhrchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung von 1,063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW  
20 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3\*100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.

- Das Retentat enthält radioaktiv markiertes <sup>3</sup>H-CE-HDL, das auf ca. 5x10<sup>6</sup> cmp pro ml  
25 eingestellt zum Test verwendet wird.

#### **CETP-Test**

- Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von <sup>3</sup>H-Cholesterolester von  
30 humanen HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

- 5 Im Testansatz werden 10 µl HDL-<sup>3</sup>H-Cholesterolester (~ 50.000 cpm) mit 10 µl Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 m NaCl / 0,1% Rinderserumalbumin / 0,05% NaN<sub>3</sub> pH 7,4 mit 10 µl CETP (1 mg/ml) und 3 µl Lösung der zu prüfenden Substanz (in 10% DMSO / 1% RSA gelöst), für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 µl der SPA-Streptavidin-Bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt, 1 h unter
- 10 Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 µl Puffer, 10 µl CETP bei 4°C sowie 10 µl CETP bei 37°C.

- Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die
- 15 Hälfte reduziert ist, wird als IC<sub>50</sub>-Wert angegeben.

In der folgenden Tabelle A sind die IC<sub>50</sub>-Werte (mol/l) für CETP-Inhibitoren angegeben:

20

**Tabelle A:**

Beispiel-Nr.	IC <sub>50</sub> -Wert (nmol/l)
25	3
31	2,7

#### **Ex vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen**

25

Syrische Goldhamster aus werkseigener Zucht werden nach 24-stündigem Fasten narkotisiert (0,8 mg/kg Atropin, 0,8 mg/kg Ketaver® s.c., 30' später 50 mg/kg Nembutal i.p.). Anschließend wird die V.jugularis freipräpariert und kanüliert. Die Testsubstanz wird in einem geeigneten Lösemittel (in der Regel Adalat-Placebolösung:

60 g Glycerin, 100 ml H<sub>2</sub>O, ad 1000 ml PEG-400) gelöst und den Tieren über einen in die V.jugularis eingeführten PE-Katheter verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten das gleiche Volumen Lösungsmittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird die Vene abgebunden und die Wunde verschlossen.

5

Die Verabreichung der Testsubstanzen kann auch p.o. erfolgen, indem die Substanzen in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht werden. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz.

- 10 Nach verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Applikation - wird den Tieren durch Punktion des retro-orbitalen Venenplexus Blut entnommen (ca. 250 µl). Durch Inkubation bei 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird die CETP-Aktivität durch den modifizierten CETP-Test bestimmt. Es wird wie für den CETP-
- 15 Test oben beschrieben die Übertragung von <sup>3</sup>H-Cholesterolester von HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

20

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA<sup>R</sup>beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

25

Der Testansatz wird wie unter "CETP-Test" beschrieben durchgeführt. Lediglich 10 µl CETP werden für die Testung der Seren durch 10 µl der entsprechenden Serumproben ersetzt. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit Seren von unbehandelten Tieren.

30

Die in den Kontrollansätzen mit Kontrollseren übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist wird als ED<sub>50</sub>-Wert angegeben.

**Tabelle B:**

ED <sub>50</sub> -Werte für ex vivo Aktivität		
Bsp.-Nr.	ED <sub>50</sub>	% Hemmung bei 3 mg/kg
25	< 0,3 mg/kg	83,1%
31	< 0,3 mg/kg	72,3%

### In vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen

5

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird syrischen Goldhamstern aus werkseigener Zucht Testsubstanz in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale

10 Punktion Blut entnommen (ca. 250 µl). Anschließend werden die Testsubstanzen peroral mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen.

15

Durch Inkubation von 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter kommerziell erhältlicher Enzymtests bestimmt (Cholesterin enzymatisch 14366 Merck,

20 Triglyceride 14364 Merck). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

100 µl Serum-Verdünnung werden mit 100 µl Testsubstanz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die

25 optische Dichte bei einer Wellenlänge von 492 nm mit einem automatischen Platten-Lesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.

Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisch (Sigma 352-4 HDL Cholesterol Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

5

**Tabelle C:**

HDL-Anstieg bei in vivo-Versuchen		
Bsp.-Nr.	Dosis [mg/kg]	% HDL-Anstieg
25	2 x 1	+ 15
31	2 x 0,3	+ 19

10

**In vivo Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen**

Transgenen Mäusen aus eigener Zucht (Dinchuck, Hart, Gonzalez, Karmann, Schmidt, Wirak; BBA (1995), 1295, 301) wurden die zu prüfenden Substanzen im Futter verabreicht. Vor Versuchsbeginn wurde den Mäusen retroorbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wurde wie oben für Hamster beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließender Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach einer Woche wurde den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen. Die Veränderung der gemessenen Parameter werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

15

20

**Tabelle D:**

Bsp.-Nr.	HDL	LDL	Triglyceride
15 (30 ppm)	+60%	-18%	-15%

25

- Die Erfindung betrifft außerdem die Kombination von substituierten Tetrahydro-naphthalinen der allgemeinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylase-hemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidaemien, der Fettsucht (Adipositas)  
5 und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitale, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradi-micin-Q und Salbostatin.
- 10 Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitale oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).
- Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Cholesterin senkenden  
15 Vastatinen oder ApoB-senkenden Prinzipien kombiniert werden, um Dyslipidemien, kombinierte Hyperlipidemien, Hypercholesterolemien oder Hypertriglyceridemien zu behandeln.
- Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention  
20 koronarer Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.
- Vastatine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin. ApoB senkende Mittel sind zum Beispiel MTP-Inhibitoren.  
25
- Bevorzugt ist die Kombination von Cerivastatin oder ApoB-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia).
- 30 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer,



pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

5

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiertmitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfs-  
lösemittel verwendet werden können.

10

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise intravenös, oral, parenteral oder perlingual, insbesondere oral.

15

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

20

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

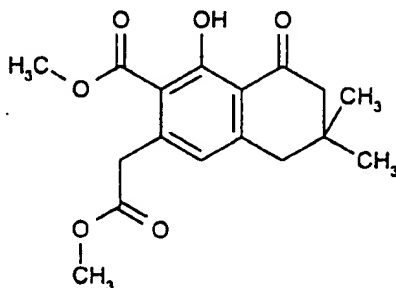
25

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

30

AusgangsverbindungenBeispiel I

- 5 Methyl-8-hydroxy-7-(methoxycarbonyl)-3,3-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-naphthylacetat



- Unter Argon werden 48.48 g Natriumhydrid in 1200 ml THF vorgelegt und unter Eiskühlung bei 8-10° C innerhalb von 35-40 min. 139.92 g
- 10 Acetessigsäuremethylester, gelöst in 375 ml THF, zugetropft und 1h im Eisbad nachgerührt. Anschließend wieder bei 8-10°C innerhalb von 35-40 min. 761.2 ml n-BuLi in Hexan zugetropft und wieder 1h im Eisbad nachgerührt. Danach 27 g 2-Dimethylglutarsäure-dimethylester, gelöst in 210 ml THF, innerhalb von 15 min. bei 5-7°C zugetropft und 2h nachgerührt, wobei man die Innentemperatur auf
- 15 Raumtemperatur (RT) ansteigen läßt. Zur Aufarbeitung überführt man die Reaktionslösung in eine gerührte Mischung aus 7,2 Ltr. 10%ige Ammoniumchloridlsg. und 3,6 Ltr. Toluol und rührt noch 10 min. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch einmal mit 1,8 Ltr. Toluol nachextrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden 2 mal mit je 1,8 Ltr. Wasser
- 20 neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand (ca.60 g) wird mit 30 ml Toluol versetzt, und unter Rühren läßt man langsam 60 ml Petrolether zulaufen. Nach Animpfen mit Produkt kristallisiert das Produkt aus und wird nach Kühlung auf 10-15°C über 1h abgesaugt und bei 50°C unter Vakuum getrocknet (Frakt.1). Die Mutterlauge wurde eingeeengt und auf eine
- 25 Säule aus 600 g Kieselgel (9,5 X 15 cm) gegeben, und zunächst mit reinem Toluol, später mit steigendem Essigester-Anteil (95:5, 90:10, 80:20) eluiert. Die Hauptfraktion wurde eingeeengt und der Rückstand(15 g) mit 7,5 ml Toluol versetzt und

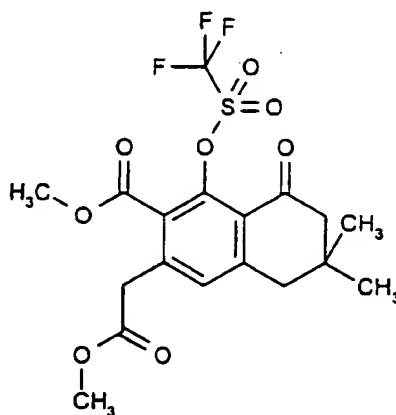
unter Rühren 30 ml Petrolether zugegeben, wobei das Produkt auskristallisiert. Die neue Mutterlauge wurde mit einer verunreinigten Fraktion aus der Chromatographie vereinigt, eingengt (10 g) und mit 5 ml Toluol und 45 ml Petrolether wie oben kristallisiert (Frakt.3).

- 5 Ausbeute: 24.9 g (54 % d. Th.)  
 $R_f = 0.15$  (Cy : EE 8 : 2)

### Beispiel II:

10

Methyl-7-(methoxycarbonyl)-3,3-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-8-trifluormethylsulfonyl-6-naphtylacetat



- 15 21 g der Verbindung aus Bsp. I werden in 328 ml Pyridin gelöst und 21.52 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid unter Eiskühlung bei max.5°C innerhalb von 30 min. zugetropft. 18h nachgerührt, wobei man die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen läßt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslsg. in eine gerührte Mischung aus 1,6 Ltr. Wasser und 0,8 Ltr. Toluol überführt (PH=6) und durch Zutropfen von 325 ml konz.Salzsäure auf PH=2 eingestellt. Die wässr. Phase wurde noch einmal
- 20 mit 0,4 Ltr. Toluol nachextrahiert und die vereinigten org.Phasen mit je 0,4 Ltr. Wasser, 2,5% iger Natriumhydrogencarbonatlsg. und 2mal Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über eine Kieselgelschicht filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum auf ca.100 ml eingengt und unter Rühren 100 ml

Petrolether zugetropft, wobei das Produkt auskristallisiert. Nach 2-stündiger Kühlung auf 10-15°C wurde das Produkt abgesaugt und bei 50°C unter Vakuum getrocknet.

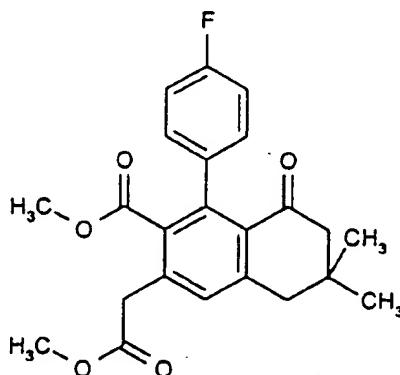
Ausbeute: 16.6 g (56 % d. Th.)

$R_f = 0.32$  (Cy : EE 6 : 4)

5

**Beispiel III:**

10 Methyl-8-(4-fluorphenyl)-7-(methoxycarbonyl)-3,3-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-naphtylacetat



Reaktion unter extremem Ausschluß von Feuchtigkeit und Luftsauerstoff !

16.5 g der Verbindung aus Bsp. II, 6.63 g 4-Fluorbenzoesäure, 13.16 g Trikaliumphosphat und 4.76 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) werden im ausgeheizten Reaktionsgefäß fest vorgelegt, und die Apparatur durch mehrmaliges evakuieren und belüften mit Argon gespült. Danach wurde das luftentgaste Dioxan zugesetzt und 12 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wurde die Reaktionslsg. über eine Kieselgelschicht (40 g ) filtriert, und das Filtrat unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 600 ml Toluol gelöst (pH 3 ) und mit je 200 ml Wasser, 5% iger Natriumhydrogencarbonatlsg. und 2 mal Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nochmals über eine Kieselgelschicht filtriert. Nach Einengen auf ca. 50 ml und Zutropfen von ca. 100 ml Petrolether unter Rühren, kristallisiert das Produkt aus und wurde nach Kühlung auf 10 - 15°C ( 1 h ) abgesaugt und bei 50°C unter Vakuum getrocknet ( Frakt. 1 ). Die letzte Kieselgelschicht wurde nochmals mit je 200 ml Toluol / Essigester 90:10 und 80:20

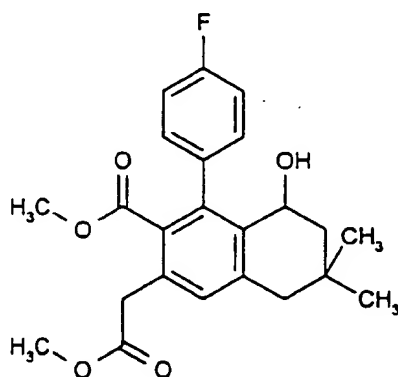
eluiert und der nach Einengen der Lsg. erhaltene Rückstand und der Rückstand der Mutterlauge von Frakt. I (2.3g) durch Säulenchromatographie auf 250 g Kieselgel 60 / 0,04-0,063 mm (Säule 5 X 25 cm) mit Cyclohexan / Essigester 80:20 gereinigt.

Ausbeute: 12.8 g (87 % d. Th.)

5  $R_f = 0.35$  (Cy : EE 6 : 4)

#### Beispiel IV:

10 Methyl-8-(4-fluorphenyl)-7-(methoxycarbonyl)-3,3-dimethyl-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-naphthylacetat



14.1 g der Verbindung aus Bsp. III in Methanol wird unter leichter Erwärmung gelöst, und bei 25°C Natronlauge zugesetzt. Danach 5.36 g Natriumborhydrid  
 15 eingetragen und 1,5 h bei max. 30°C unter leichter Wasserkühlung gerührt bis zur vollständigen Reaktion. Anschließend durch Zutropfen von 150 ml 1N Salzsäure auf pH 3 eingestellt, 15 min. nachgerührt, die Reaktionslsg. in eine Mischung aus 2,4 Ltr. Wasser und 1,2 Ltr. Toluol eingerührt, und die wässrige Phase noch einmal mit 0,6 Ltr. Toluol nachextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 0,6 Ltr. 5%  
 20 iger Natriumhydrogencarbonatlsg. und 2 mal Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum auf ca. 50 ml eingeeengt. Nach Zutropfen von 100 ml Petrolether unter Rühren kristallisiert das Produkt aus und wird nach Kühlung auf 10-15°C abgesaugt und getrocknet. Kristallisat und Mutterlauge wurden wieder vereinigt und auf 870 g Kieselgel 60 / 0,04-0,063mm (Säule 6,5 X 52 cm)  
 25 mit Toluol / Essigester 90:10 chromatographiert. Die Hauptfraktionen wurden unter

Vakuum eingeengt und kristallisieren zum Schluß aus Toluol. Die Feststoffe wurden unter Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 11.5 g (73 % d. Th.)

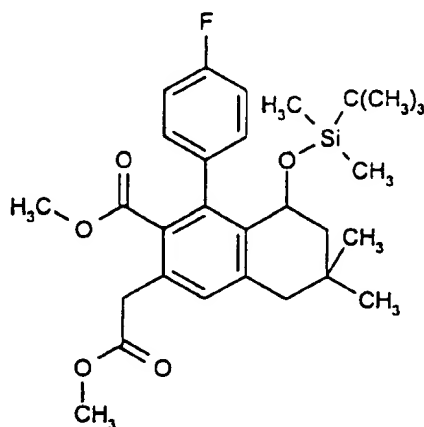
$R_f = 0.20$  (Toluol : EE 9 : 1)

5

### Beispiel V:

Methyl-8-(4-fluorphenyl)-7-(methoxycarbonyl)-3,3-dimethyl-1-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-6-naphtylacetat

10



9.9 g der Verbindung aus Bsp. IV werden unter Argon in trockenem Dichlormethan gelöst und auf -20°C gekühlt. Dann werden 7.20 ml 2,6-Lutidin zugetropft und anschließend 7.38 ml t.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat. Danach wird 1h bei -20 bis -15°C bis zur vollständigen Reaktion gerührt.

15

Zur Aufarbeitung wurden 100 ml ges. Ammoniumchloridlsg. zugetropft, 10 min bei Raumtemperatur verrührt, und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch 1 mal mit 100 ml Dichlormethan nachextrahiert, und die vereinigten organischen Phasen 2 mal mit je 100 ml Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde auf 480 g Kieselgel 60 / 0,04 - 0,063 mm ( Säule 5 X 50 cm ) mit Cyclohexan / Essigester 90:10 chromatographiert.

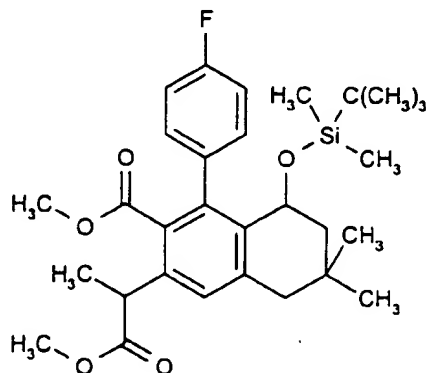
20

Ausbeute: 10.5 g (83 % d. Th.)

$R_f = 0.48$  (Toluol : EE 9 : 1)

**Beispiel VI:**

- 5 8-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-(4-fluorphenyl)-3-(1-methoxycarbonyl-ethyl)-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalin-2-carbonsäuremethylester



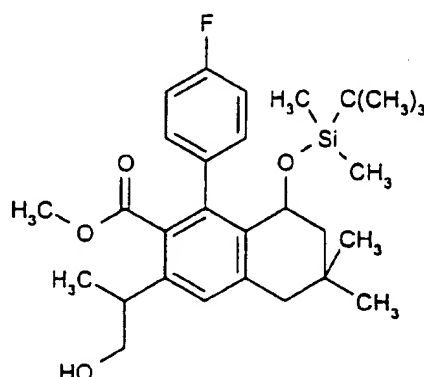
- 10.3 g der Verbindung aus Bsp. V werden unter Argon in 200 ml trockenem THF gelöst und auf -70°C gekühlt. Anschließend werden 13.98 ml 2 molare LDA-Lsg. innerhalb von 30 min. bei max. -60°C zugetropft, 1h nachgerührt und dabei die Innentemperatur auf -20°C ansteigen lassen. Danach wieder auf -70°C gekühlt, und zunächst 2.12 ml Methyljodid, gelöst in 20 ml THF, bei max. -60°C innerhalb von 30 min. zugetropft. Nach weiteren 30 min. DC-Kontrolle. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslsg. in eine Mischung aus 1 Ltr. 10 % iger Ammoniumchloridlsg. und 0,5 Ltr. Toluol verrührt, und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch 1 mal mit 0,25 Ltr. Toluol nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen 2 mal mit je 0,25 Ltr. Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum bei 50°C eingeengt. Das Rohprodukt wurde auf 870 g Kieselgel 60 / 0,04 - 0,063 mm (Säule 8 X 52 cm ) mit Cyclohexan / Essigester 90:10 chromatographiert. Die Hauptfraktion wurde unter Vakuum bei 50°C eingeengt und kristallisiert zum Schluß nach Animpfen aus dem Cyclohexan. Der Feststoff wurde bei 50°C unter Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 9.4 g (85 % d. Th.)

$R_f = 0.27$  (Cy : EE 9 : 1)

**Beispiel VII:**

8-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-(4-fluorphenyl)-3-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-6,6-  
 5 dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalin-2-carbonsäuremethylester



5.24 g der Verbindung aus Bsp. VI wird unter Argon in trockenem THF gelöst  
 vorgelegt, und auf -70°C abgekühlt. Dann wurden 79.26 ml 1 molare Diisobutyl-  
 aluminiumhydridlg. innerhalb von 45 min. bei max. -65°C zugetropft und 90 min.  
 10 nachgerührt. Anschließend wurden 393 ml einer 20% igen Kaliumnatriumtartratlg.  
 zugetropft, wobei man die Innentemperatur auf Raumtemperatur ansteigen läßt. Nach  
 60 min. Rühren wurde die Mischung mit 1050 ml Wasser und 525 ml Toluol  
 verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch 1 mal mit 250 ml  
 Toluol nachextrahiert, und die vereinigten organischen Phasen 2 mal mit je 250 ml  
 15 Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum bei  
 50°C eingengt.

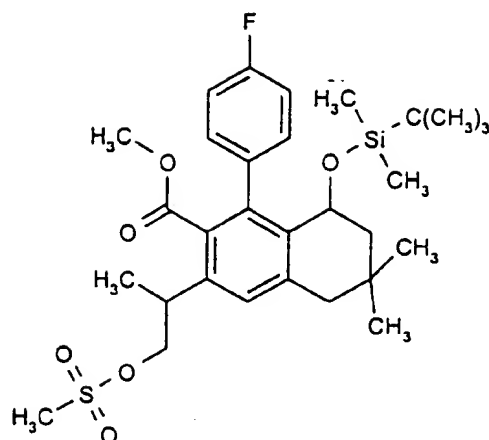
Ausbeute: 4.25 g (85 % d. Th.)

$R_f = 0.17$  (Cy : EE 8 : 2)

20 **Beispiel VIII:**

8-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-(4-fluorphenyl)-6,6-dimethyl-3-(2-methylsulfonyl-  
 oxy-1-methyl-ethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalin-2-carbonsäuremethylester





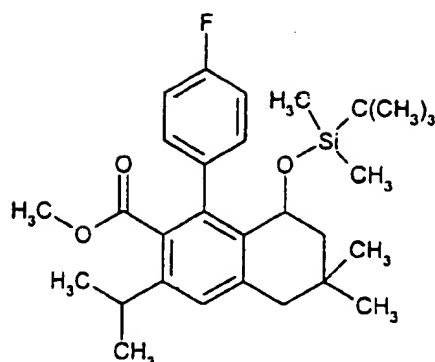
- Unter Argon werden 4.25 g der Verbindung aus Bsp. VII in Diethylether gelöst, 3.29 ml Triethylamin zugesetzt und auf -20°C gekühlt. Dann innerhalb von 30 min. 1.71 ml Mesylchlorid bei -25 bis -20°C zugetropft, und 3h bei gleicher Temperatur nach-
- 5 gerührt. Anschließend 31 ml ges. Ammoniumchloridlsg. zugetropft und dabei den Ansatz auf Raumtemperatur kommen lassen (pH 4). Danach die Phasen getrennt, und die wässrige Phase noch 1 mal mit 31 ml Ether nachextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 31 ml Wasser, 1% iger Natriumhydrogencarbonatlsg. (pH 8) und 2 mal Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum bei
- 10 50°C eingengt.

Ausbeute: 4.77 g (85 % d. Th.)

$R_f = 0.28$  (Cy : EE 8 : 2)

15 **Beispiel IX:**

8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(4-fluorophenyl)-3-isopropyl-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonsäure-methylester



Unter Argon werden 4.7 g der Verbindung aus Bsp. VIII in 69 ml DMSO gelöst und folgend 0.78 g Natriumborhydrid zugesetzt. Anschließend 5h bei 85°C gerührt, bis das Edukt weitgehend umgesetzt ist.

5

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslsg. in eine Mischung aus 350 ml 10%iger Natriumchloridlsg. und 175 ml Toluol eingerührt, durch langsames Zutropfen von ca.14 ml 1 M Salzsäure auf pH 5 gestellt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch einmal mit 90 ml Toluol nachextrahiert, und die vereinigten org. Phasen mit je 90 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlsg. und 2 mal Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in wenig Toluol gelöst auf eine kurze Kieselgelschicht (60 g) gegeben und mit Toluol eluiert. Hauptfraktion eingeengt und durch animpfen mit Produkt aus wenig Toluol kristallisiert und unter Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

10

15

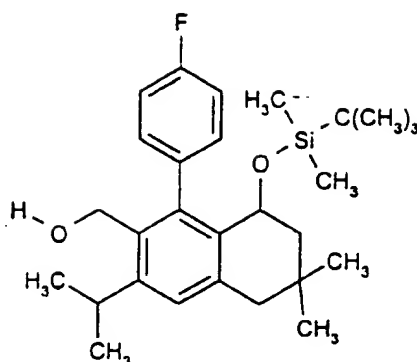
Ausbeute: 2.61 g (78 % d. Th.)

$R_f = 0.30$  (Cy : EE 95 : 5)

#### Beispiel X:

20

8-(tert. Butyldimethylsilyloxy)-1-(4-fluorphenyl)-2-hydroxymethyl-3-isopropyl-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin



Unter Argon werden 2.57 g der Verbindung aus Bsp. IX in trockenem Toluol gelöst und auf -70°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 20min. 15.9 ml 1 molare Diisobutylaluminiumhydridlg. bei max. -65°C zugetropft und 1h bei gleicher

5 Temperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden zuerst 2,0 ml Methanol vorsichtig zugetropft, und nach beendeter Wasserstoffentwicklung 158 ml einer 20%igen Kaliumnatriumtartratlösung, wobei man den Ansatz auf Raumtemperatur kommen läßt. Nachdem noch 30 min. gerührt wurde, trennt man die Phasen und extrahiert die

10 wässr. Phase noch 1mal mit 30 ml Toluol. Die vereinigten org. Phasen wurden 2mal mit 30 ml Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei 50°C unter Vakuum eingeeengt, wobei das Produkt kristallisiert. Der Feststoff wurde bei 50°C unter Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 2.30 g (82 % d. Th.)

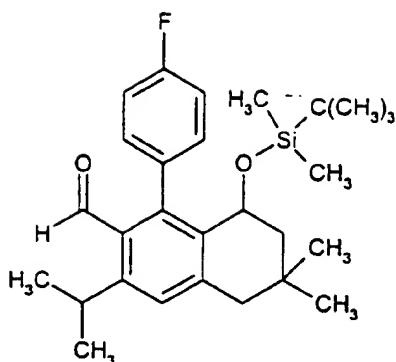
$R_f = 0.25$  (Cy : EE 9 : 1)

15

#### Beispiel XI:

8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(4-fluorphenyl)-3-isopropyl-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbaldehyd

20



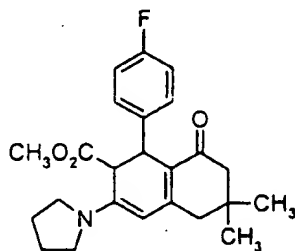
- 2.32 g der Verbindung aus Bsp. X werden unter Argon in Dichlormethan gelöst, 6.13 ml DMSO und 3.52 ml Triethylamin zugesetzt und auf 5°C abgekühlt. Dann werden 3.23 g Schwefeltrioxid-Pyridin-komplex innerhalb von 10min. bei 5-10°C in kleinen Portionen eingetragen und 1h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird 12 ml Wasser eingerührt und die Phasen getrennt. Anschließend wird die org. Phase noch 2mal mit je 12 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum bei 50°C auf ca.3 ml eingengt. Durch Anreiben und Kühlen kristallisiert das Produkt aus, und der Kristallbrei wird jetzt vollständig eingengt und unter Vakuum (0.2mb) bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 2.28 g (79 % d. Th.)

$R_f = 0.57$  (Cy : EE 9 : 1)

## 15 Beispiel XII

1-(4-Fluor-phenyl)-6,6-dimethyl-8-oxo-3-pyrrolidin-1-yl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-naphthalin-2-carbonsäure-methylester



- 20 Eine Lösung von 1.69 g (10 mmol) 3-Pyrrolidin-1-yl-but-2-ensäure-methyl ester, 1.40 g (10 mmol) Dimedon und 1.24 g (10 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd in 30 ml

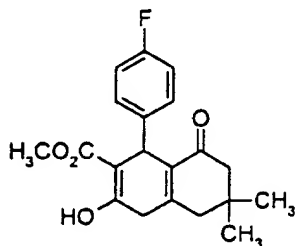
Cyclohexan wird über Nacht am Wasserabscheider refluxiert. Man kühlt ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt an Kieselgel 60 (Elution mit EtOAc/Toluol 1:4).

Ausbeute: 0.90 g (23%)

5  $R_f = 0.38$  (EtOAc/Toluol 1:4).

### Beispiel XIII

10 1-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-6,6-dimethyl-8-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-naphthalin-2-carbonsäure-methylester



Eine Suspension von 13.0 g (32.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII in 1100 ml ges. Zitronensäurelösung wird 16h bei 60°C gerührt. Man läßt abkühlen und extrahiert mit Essigester (3 x 600 ml). Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erhält man einen gelben Rückstand, der durch Flash-Filtration über 450 g Kieselgel 60 mit EtOAc/Cyclohexan 1:20 bis 20:1 gereinigt wird.

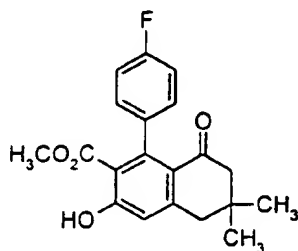
Ausbeute: 8.97 g (80%)

20  $R_f = 0.32$  (EtOAc/Petrolether 1:5).

25

### Beispiel XIV

1-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-6,6-dimethyl-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure-methylester



5 Eine Lösung von 4.0 g (11.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIII und 13.2 g (58.1 mmol) DDQ in 400 ml Toluol wird 24 h bei 80°C gerührt. Man filtriert das Gemisch über Kieselgur und wäscht mit Toluol nach. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und über 300 g Kieselgel 60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) chromatographiert.

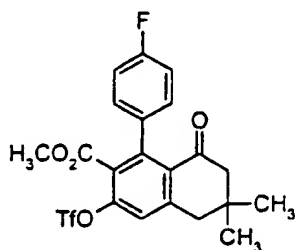
Ausbeute: 2.62 g (64%)

R<sub>f</sub> = 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

10

**Beispiel XV**

15 1-(4-Fluor-phenyl)-6,6-dimethyl-8-oxo-3-trifluormethansulfonyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure-methylester



Tf = Trifluormethansulfonyloxy

20 Zu einer Lösung von 3.14 g (9.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV in 20 ml Pyridin wird bei 0°C 4.66 g (16.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid über 5 Minuten zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 16 h bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, engt im Vakuum ein und reinigt an 500 g Kieselgel 60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

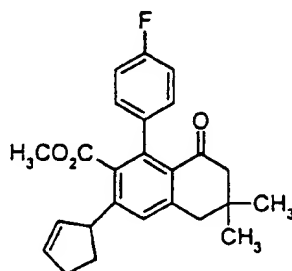
Ausbeute: 3.43 g (79%)

$R_f = 0.50$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### Beispiel XVI

5

3-Cyclopent-2-enyl-1-(4-fluor-phenyl)-6,6-dimethyl-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure-methylester



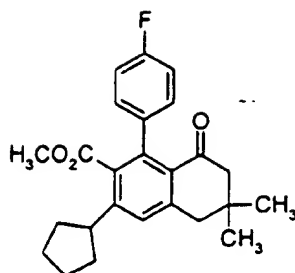
10 In einem abgedichteten Autoklaven erhitzt man ein Gemisch aus 3.43 g (7.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel XV, 1.24 g (2.16 mmol)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 1.29 g (3.24 mmol) 1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan, 2.5 ml Ethyldiisopropylamin, 6.4 ml Cyclopenten und 65 ml trockenem Toluol unter einer Stickstoffatmosphäre über 16h auf 100°C. Man filtriert über eine Glasfritte mit einem Gemisch aus 5 g Kieselgel 60 und 5 g Kieselsgur und engt ein. Das Rohprodukt wird an 500 g Kieselgel 60  
15 chromatographiert (Elution mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Ausbeute: 1.48 g (52%)

$R_f = 0.36$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 20 Beispiel XVII

3-Cyclopentyl-1-(4-fluor-phenyl)-6,6-dimethyl-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure-methylester



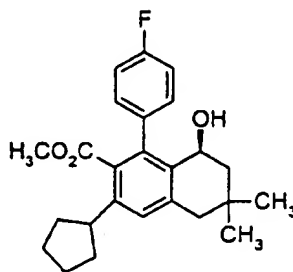
Ein Gemisch aus 1.17 g (2.98 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI und 150 mg Pd/C (10%) in 80 ml EtOAc wird 5h unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert. Man filtriert über Kieselgur, engt ein und reinigt an Kieselgel 60 (EtOAc/Petrolether 1:10).

Ausbeute: 1.01 g (86%)

$R_f = 0.23$  (EtOAc/Petrolether 1:10).

#### 10 Beispiel XVIII

(8S)-3-Cyclopentyl-1-(4-fluor-phenyl)-8-hydroxy-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure-methylester



Zu einer Lösung von 59 mg (0.40 mmol) (1R, 2S)-Aminoindanol in 8 ml trockenem THF tropft man 1.75 ml (3.5 mmol) 2.0 M Boran-dimethylsulfid-Lösung in THF und rührt 1 h bei Raumtemperatur nach. Eine Lösung aus 783 mg (1.98 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII in 16 ml trockenem THF wird bei 0-5°C langsam zugetropft. Nach 5 Minuten läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 1 h nach. Die Reaktion wird bei 0°C durch Zugabe von 1.5 ml Methanol abgebrochen, mit Wasser versetzt und mit Toluol extrahiert. Man wäscht die vereinigten



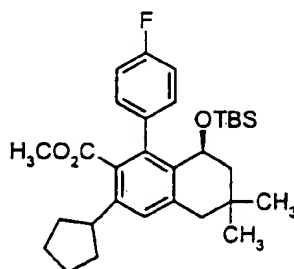
organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engt ein. Das Rohprodukt wird an 75 g Kieselgel 60 chromatographiert (Elution: EtOAc/Petrolether/Triethylamin 1:10:0.1).

Ausbeute: 769 mg (97%), ee = 89.7 % (Chiralcel AD, Heptan/Ethanol 90:10)

5  $R_f = 0.33$  (Ether/Petrolether 1:5).

### Beispiel XIX

10 (8S)-8-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-cyclopentyl-1-(4-fluor-phenyl)-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure-methylester



Zu einer Lösung aus 850 mg (2.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVIII und 1.84 g (17.1 mmol) 2,6-Lutidin in 10 ml trockenem Toluol tropft man bei -16°C eine  
 15 Lösung aus 1.70 g (6.43 mmol) *tert*-Butyl-dimethylsilyltriflat, rührt 30 Minuten bei dieser Temperatur und weitere 30 Minuten bei 0°C. Man quencht mit 5 ml Wasser und extrahiert mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 gereinigt (Elution:  
 20 EtOAc/Cyclohexan/Triethylamin 1:10:0.1).

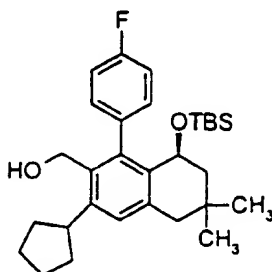
Ausbeute: 1.05 g (96%)

$R_f = 0.63$  (EtOAc/Petrolether 1:10).

25

### Beispiel XX

(8S)-[8-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-cyclopentyl-1-(4-fluor-phenyl)-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl]-methanol



5 Zu einer Lösung von 1.13 g (2.21 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIX in 25 ml trockenem Toluol gibt man bei -78°C 6.2 ml (9.28 mmol) einer 1.5 M Lösung von Diisobutylaluminium-hydrid (DIBAH) in Toluol langsam zu und rührt 1 h bei dieser Temperatur. Nach weiteren 30 Minuten bei -40°C läßt man auf 0°C erwärmen und hydrolysiert mit 20 ml einer 20%igen K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>-Tartratlösung. Man filtriert das Gemisch über Kieselgur und wäscht mit EtOAc und Wasser nach. Nach Abtrennen  
10 der wäßrigen Phase wird diese mit EtOAc reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engt ein. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

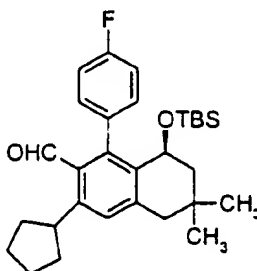
Ausbeute: 1.01 g (94%)

R<sub>f</sub> = 0.42 (EtOAc/Petrolether 1:10).

15

### Beispiel XXI

20 (8S)-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-cyclopentyl-1-(4-fluor-phenyl)-6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbaldehyd

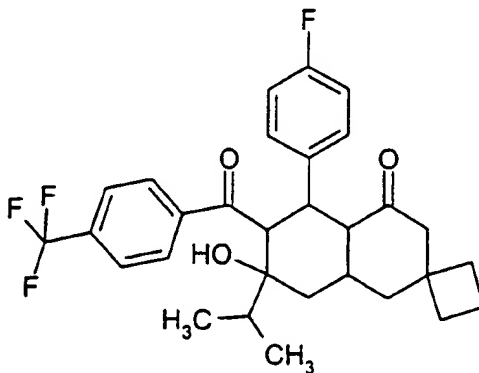


Zu einer Lösung aus 972 mg (2.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel XX, 1.40 ml (10.1 mmol) Triethylamin und 2.5 ml Dimethylsulfoxid in 10 ml trockenem Dichlormethan gibt man bei 0°C im Argongegenstrom 1.28 g (8.05 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex portionsweise über 5 Minuten zu. Man rührt 1 h bei 0-5°C, gibt 20 ml 5% NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hinzu und extrahiert mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5% NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Man reinigt durch Flash-Chromatographie an 100g Kieselgel 60 (Elution: EtOAc/Cyclohexan/Triethylamin 1:10:0.1).

Ausbeute: 840 mg (87%)  
R<sub>f</sub> = 0.60 (EtOAc/Petrolether 1:10).

### Beispiel XXII

8-(4-Fluorphenyl)-6-hydroxy-6-isopropyl-7-(4-trifluormethylbenzoyl)-3-spirocyclobutyl-decalon-1



In eine Lösung von 11,36 g (71,78 mmol) Vinyl-isopropyl-silylenolether und 8,15 g (59,81 mmol) 5-Spiro[3,5]non-7-en-6-on (Beispiel XXVIII) in 40 ml Dichlormethan werden unter Argon und Eis/Aceton-Kühlung möglichst gleichzeitig 34,67 g (20,04 ml; 182,77 mmol) Titantrichlorid und 17,32 g (17,98 ml; 60,92 mmol) Titan-tetra-*i*-Propoxid eingetropft, wobei die Temperatur zwischen -7°C und -1°C gehalten wird (ca. 30 Min.). Die Lösung färbt sich dunkelbraun. Es wird 5 Minuten nachgerührt und mit 17,60 g (59,81 mmol) 1-(4-Fluorphenyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-propen-

3-on (Beispiel XXIX) (fest) versetzt. Dabei steigt die Temperatur von  $-7^{\circ}\text{C}$  auf  $+3^{\circ}\text{C}$  an. Es wird 5 Minuten unter Kühlung, dann über Nacht bei RT nachgerührt. Unter Eiskühlung wird tropfenweise mit 10 ml 1 N HCl versetzt. Die Phasen werden  
 5 getrennt, die organische Phase wird noch einmal mit 1 N HCl und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Die Kristallisation erfolgt mit Petrolether.

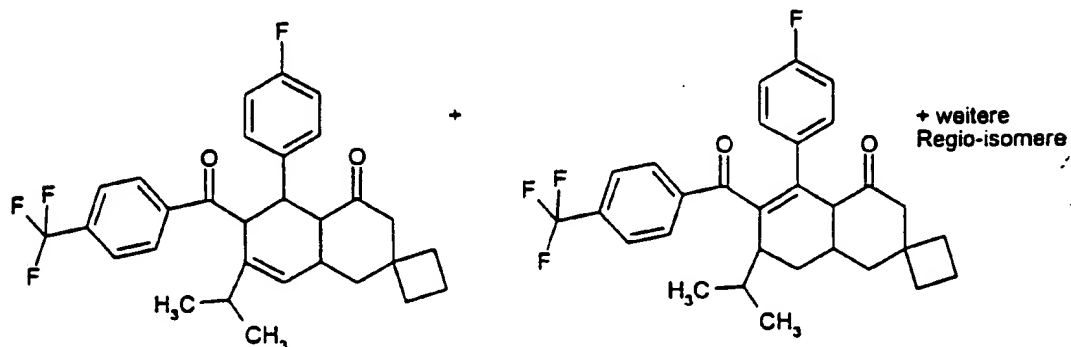
Ausbeute: 13,100 g (42,4% d. Th.)

Fp.:  $236-238^{\circ}\text{C}$

10

### Beispiel XXIII

Gemisch der verschiedenen 8-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-7-(4-trifluormethylbenzoyl)-3-spirocyclobutyl-octahydronaphthalin-1-one



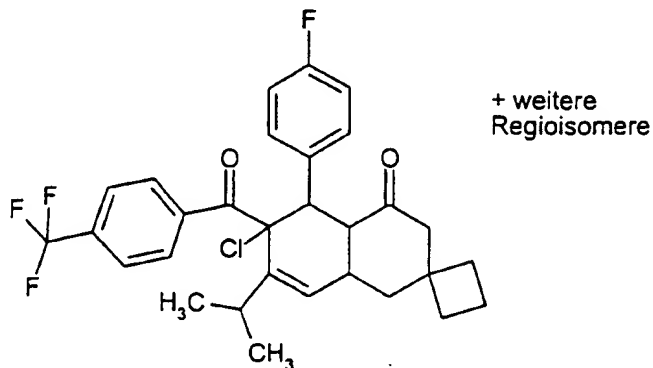
15

20 g (38,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXII werden in 316 ml Pyridin vorgelegt und auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Innerhalb von 15 Minuten tropft man 33,7 ml Thionylchlorid bei  $0^{\circ}\text{C}$  dazu. Eine DC-Kontrolle nach 10 Minuten (Petrolether/-Essigester = 4:1) zeigt eine vollständige Umsetzung. Das Reaktionsgemisch wird bei  
 20  $5-10^{\circ}\text{C}$  mit 480 ml Essigester versetzt und 190 ml 4 N HCl werden tropfenweise zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phasen werden vereinigt, noch einmal mit 2 N HCl (wäßrige Phase muß sauer sein) und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit 80 ml Petrolether für 10 Minuten  
 25 digeriert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 16,0 g (82,9% d.Th.)

**Beispiel XXIV**

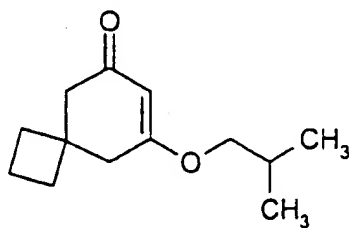
- 5 Gemisch chlorierter 8-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-7-(4-trifluormethyl-benzoyl)-3-spirocyclo-butyl-octahydronaphthalin-1-one



- 10 Zu 8,0 ml Dichlormethan gibt man 0,81 g (1,621 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIII, 0,97 g (7,296 mmol) N-Chlor-succinimid, 0,03 g Bisbenzoylperoxyd und rührt 3 Tage bei RT. Man versetzt mit 38,15 ml Dichlormethan, wäscht mit 38,15 ml Wasser, trocknet die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtriert, wäscht mit Dichlormethan nach und engt bei 50°C unter vermindertem Druck ein. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an 25 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 10:1) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 0,822 g (84,6% d. Th.)  
MS (DCI/NH<sub>3</sub>): = 550 (M+18)

**Beispiel XXV**

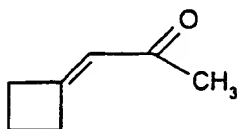
- 20 5-Spirocyclobutyl-cyclohexandion-mono-isobutylether



- Zu 85 g (0,558 mol) 5-Spirocyclobutyl-cyclohexandion in 1,8 l Toluol gibt man 62,10 g (0,838 mol) Isobutanol und 3,4 g (0,02 mol) p-Toluolsulfonsäure und erhitzt unter Rühren für 24 h am Wasserabscheider. Es wird abgekühlt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt.
- 5 Man erhält 121,1 g Öl mit einer Reinheit von 98,55% nach HPLC.

### Beispiel XXVI

- 10 Cyclobutyliden-2-propanon



- 1,15 kg Triphenylphosphoranyliden-2-propanon werden in 1,8 l 100°C heißes Siliconöl gegeben und 42 g Benzoesäure und 242 g Cyclobutanon zugesetzt. Bei ca. 110°C wird 12 Stunden gerührt und anschließend das Produkt im Wasserstrahl-
- 15 vakuum abdestilliert.

K<sub>p10</sub> = 62 bis 65°C.

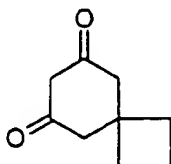
Ausbeute: 330 g entsprechend 86,5 % d. Th. (NMR, CDCl<sub>3</sub>: 2,1 ppm t' (2H); 2,2 ppm s (3H); 2,9 und 3,2 tr (je 2 H); 5,95 ppm m (1H))

20

### Beispiel XXVII

Cyclobutyl-dimedon (Spiro[3,5]nonan-6,8-dion)

25

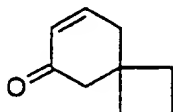


- 500 ml 30 %iges NaOMe in Methanol werden vorgelegt und mit 640 ml Methanol verdünnt. Bei ca. 60°C werden hierzu 359 g Malonsäuredimethylester gegeben und 10 Minuten auf Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 300 g Cyclobutyliden-2-propanon zugesetzt und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Verseifung werden
- 5 336 g KOH gelöst in 1600 ml Wasser zugesetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit 20 %iger Salzsäure angesäuert und bei pH 3 bis 5 bis zum Ende der CO<sub>2</sub>-Entwicklung gerührt. Nach Destillation des Methanols wird auf Raumtemperatur kaltgerührt und der ausgefallene Feststoff isoliert und neutralgewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet.
- 10 Ausbeute: 412 g entsprechend 99,4 % d. Th. (NMR, DMSO, 1,7-1,95 ppm m (6H); 2,4 ppm s (4H), 5,2 ppm s (1H); 11,1 ppm br.s (-OH)

### Beispiel XXVIII

15

Spiro[3,5]non-7-en-6-on (ohne Zwischenisolierung des Enolethers)



- 20 492,2 g Cyclobutyl-Dimedon werden in 1.7 l Toluol gegeben und mit 264 g Isobutanol und 3,7 g p-TSS versetzt. Nach ca. 5stündiger Azeotropdestillation ist die Umsetzung zum Enol vollständig. Die Reaktionsmischung wird auf 20°C gekühlt und mit 1 006 g 65 %igem Red-Al in Toluol versetzt. Hierbei erwärmt sich die Reaktionsmischung auf 40 bis 50°C. Bei dieser Temperatur wird ca. 2 Stunden bis
- 25 zum vollständigen Umsatz gerührt. Anschließend werden 310 g KOH in 1 250 g Wasser zugegeben, die untere wäßrige Phase abgetrennt und die Toluolphase mit 364 g konzentrierter Salzsäure in 980 g Wasser versetzt. Nach 30 minütigem Nachrühren werden die Phasen getrennt und das Toluol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

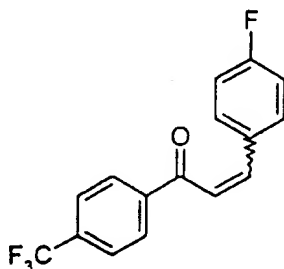
Ausbeute: 340 g Kp 10=92 bis 94°C (77 % d. Th.) /NMR, DMSO; 1,7 bis 1,9 ppm m (6H); 2,5 ppm s+d (4H); 5,9 + 6,9 (je 1H)

Die Herstellung des entsprechenden Enolethers ist unter Beispiel XXV beschrieben.

5

### Beispiel XXIX

1-(4-Fluorphenyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-propen-3-on



10

8 l Methylcyclohexan werden vorgelegt und 3 000 g 4-Fluorbenzaldehyd, 5 000 g 4-Trifluormethylacetophenon und 150 ml konz. Schwefelsäure zugegeben. Es wird ca. 8 Stunden azeotropiert bis zum Ende der Wasserabscheidung. Nach Abkühlen auf 10 bis 15°C wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit kaltem Methylcyclohexan gewaschen.

15

Nach Trocknen im Vakuum werden 6 756 g Produkt isoliert (95 % d. Th.) (NMR, CDCl<sub>3</sub>, 7,1 bis 8,2 ppm m (4 + 2 + 4H)

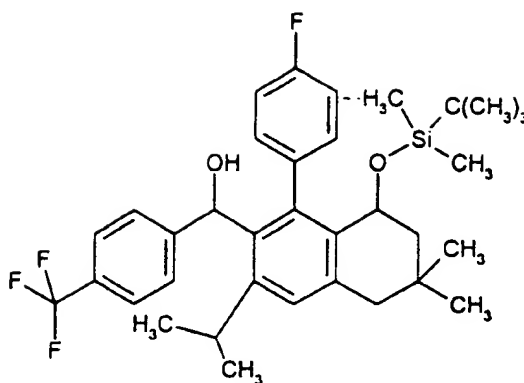
20

### Herstellungsbeispiele:

#### Beispiel 1 und Beispiel 2

25 5-(tert. Butyldimethylsilyloxy)-7,7-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[hydroxy-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin





2.28 g der Verbindung aus Bsp. XI werden unter Argon in THF gelöst und auf 5°C abgekühlt. Dann werden 59.85 ml einer THF-Lsg. die 3 eq 4-Trifluormethylphenylmagnesiumbromid enthält innerhalb von 30 min. bei 5-10°C zugetropft und 1h nachgerührt. Zur Aufarbeitung werden zunächst 30 ml einer ges. Ammoniumchloridlsg. zugetropft, 10 min. nachgerührt, dann den Ansatz in eine Mischung aus 500 ml Wasser und 250 ml Toluol eingerührt, und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch einmal mit 125 ml Toluol nachextrahiert und die vereinigten org. Phasen 2 mal mit je 125 ml Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei max. 50°C unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde auf 250 g Kieselgel 60/0,04-0,063 mm (Säule 5X25 cm) mit Cyclohexan/Essigester 95:5 chromatographiert und die Hauptfraktionen fast vollständig eingeeengt. Die beiden Diastereomeren (Diastereomeres A u. B) kristallisieren nach Anreiben und Kühlen aus den Cyclohexanresten aus und werden dann im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 1.29 g Diastereomeres A (52 % d. Th.) (Beispiel 1);

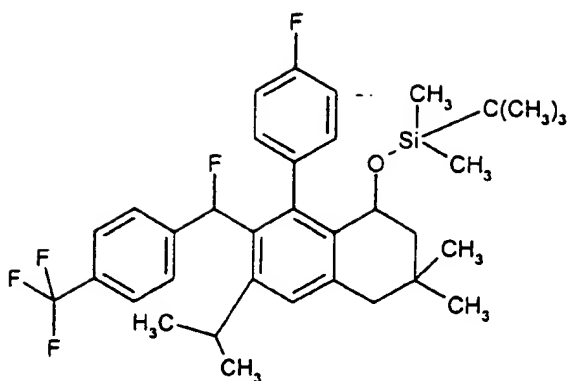
Ausbeute: 1.01 g Diastereomeres B (42 % d. Th.) (Beispiel 2)

$R_f = 0.40$  Diastereomeres A (Cy : EE 9 : 1) (Beispiel 1);

$R_f = 0.33$  Diastereomeres B (Cy : EE 9 : 1) (Beispiel 2)

### Beispiel 3:

5-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-7,7-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin



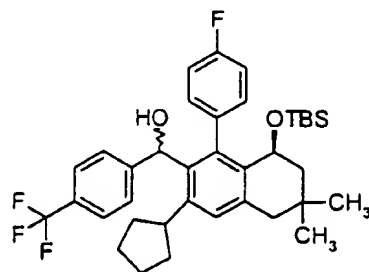
- Unter Argon werden 0.8 g der Verbindung aus Bsp. 2 (Diastereomeres B) in Toluol gelöst und auf -70°C abgekühlt. Anschließend werden 0.26 ml Diethylaminoschwefeltrifluorid innerhalb von 5 min. zugetropft und 60 min. gerührt, wobei man die
- 5 Innentemperatur bis auf -60°C ansteigen läßt. Zur Aufarbeitung werden 5 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlsg. zugetropft, 10 min. gerührt und die Phasen getrennt. Die org. Phase wurde noch 2 mal mit je 5 ml Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei 50°C unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt kristallisiert, es wurde unter Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und ohne
- 10 Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 0.78 g (83 % d. Th.)

$R_f = 0.65$  (Cy : EE 9 : 1)

#### 15 Beispiel 4 und Beispiel 5

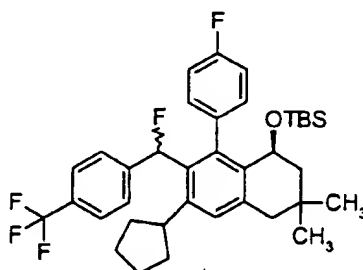
[1S,7(1RS)]-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-6-cyclopentyl-8-(4-fluor-phenyl)-7-[hydroxy-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



- Zu einer Lösung von 830 mg (1.73 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXI in 10 ml trockenem THF gibt man unter Argon bei -25°C 33.5 ml einer 0.224 M Lösung von 4-Trifluormethyl-phenyl-magnesiumbromid (hergestellt durch Refluxieren von 3.02 g Brom-4-trifluormethyl-benzol mit 324 mg Magnesium-Spänen in 60 ml trockenem THF) über 15 Minuten hinzu. Man rührt 40 Minuten bei -20°C und hydrolysiert bei 0°C durch Zugabe von 20 ml 5% NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 5% NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Man reinigt an 170 g Kieselgel (Elution EtOAc/Petrolether/Triethylamin 1:10:0.1).
- Ausbeute: 972 mg (90%) eines 1:1-Gemisches zweier Diastereomere  
 $R_f = 0.32$  (Diastereomer 1) (EtOAc/Petrolether 1:10) (Beispiel 4) und  
 $R_f = 0.24$  (Diastereomer 2) (EtOAc/Petrolether 1:10) (Beispiel 5).

#### 15 Beispiel 6

[1S, 7(1RS)]-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-6-cyclopentyl-8-(4-fluor-phenyl)-7-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin



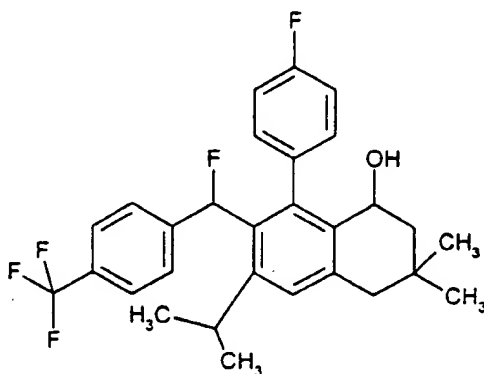
- Zu einer Lösung von 960 mg (1.53 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 5 gibt man bei -78°C 407 mg (2.53 mmol) DAST hinzu. Nach 5 Minuten läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 30 Minuten nach. Bei 0°C wird mit 15 ml einer 5% NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert. Man extrahiert das Gemisch mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engt ein. Anschließend wird das Produkt an Kieselgel 60 gereinigt (Elution: EtOAc/Petrolether/Triethylamin 1:20:0.1).
- Ausbeute: 874 mg (91%) eines 1:1-Gemisches zweier Diastereomere

$R_f = 0.68$  (EtOAc/Petrolether 1:20).

**Beispiel 7:**

5

7,7-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-5-ol



10 Bei Raumtemperatur werden 778 mg der Verbindung aus Bsp. 3 in 12.9 ml THF gelöst und 12.9 ml 1 molare Tetrabutylammoniumfluoridlsg. innerhalb von 5min. zugetropft und 3h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslsg. in eine Mischung aus 130 ml Wasser und 65 ml Toluol eingerührt, und die wässr. Phase noch einmal mit 30 ml Toluol nachextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden 2 mal

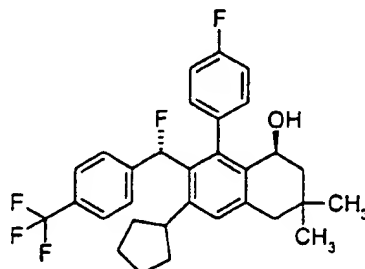
15 mit 30 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum bei max 50°C eingengt. Das Rohprodukt wurde auf 90g Kieselgel 60/0.04-0.063mm (Säule 3X25cm) mit Cyclohexan/Diethylether 90:10 chromatographiert, die Hauptfraktion eingengt und aus Cyclohexan kristallisiert.

Ausbeute: 0.45 g (66 % d. Th.)

20  $R_f = 0.27$  (Cy : EE 9 : 1)

**Beispiel 8 und Beispiel 9**

[1S,7(1S)]-6-Cyclopentyl-8-(4-fluor-phenyl)-7-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-1-ol



- 5 Eine Lösung aus 865 mg (1.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6 in 30 ml THF wird mit 12.5 ml einer 1.1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser hinzu und extrahiert mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Die Diastereomere werden an 140 g Kieselgel 60 getrennt (Elution: Toluol/ Cyclohexan 8:2)
- 10

#### Beispiel 8

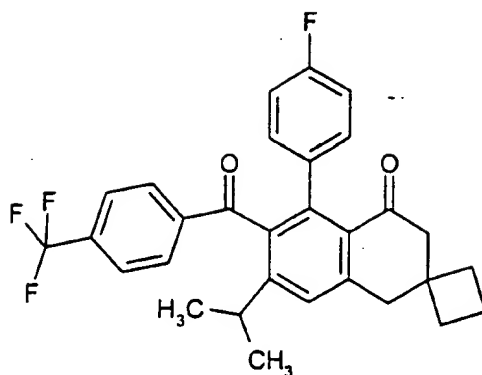
- Ausbeute: 236 mg (33%) Diastereomer 2 (Titelverbindung, R<sub>f</sub> = 0.38, Toluol/Cyclohexan 8:2)
- 15

#### Beispiel 9

- Ausbeute: 77 mg (11%) Diastereomer 1 (R<sub>f</sub> = 0.29, Toluol/Cyclohexan 8:2).
- 20

#### Beispiel 10

- 1-(4-Fluorphenyl)-3-isopropyl-8-oxo-6-spirocyclobutyl-2-(4-trifluormethylbenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin
- 25



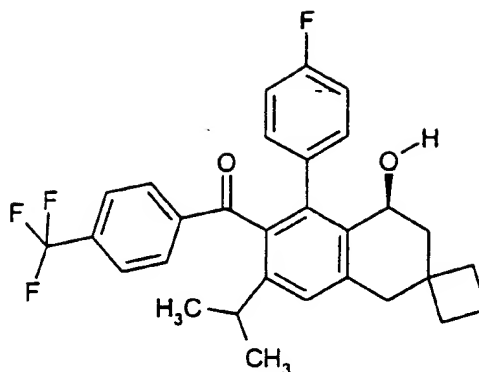
- Die Reaktion wird unter Argon-Schutzgasatmosphäre durchgeführt. 0,5 g (0,801 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIV werden in 13 ml Dioxan vorgelegt, 0,5 g (3,283 mmol) 1,5-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en (DBU) und 0,29 g (0,985 mmol) 1-(4-Trifluormethylphenyl)-3-(4-fluorphenyl)-propen-3-on werden zugegeben und 20 Stunden bei 96°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 150 ml Essigester versetzt, einmal mit 150 ml 1 N HCl und dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, mit Essigester nachgewaschen und bei 60 °C unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird über 100 g Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Essigester = 10:1).

Ausbeute: 0,311 g (64,1% d. TH.)

Fp.: 156 bis 157°C

#### 15 **Beispiel 11**

(8S)-1-(4-Fluorphenyl)-8-hydroxy-3-isopropyl-6-spirocyclobutyl-2-(4-trifluormethyl-benzoyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin



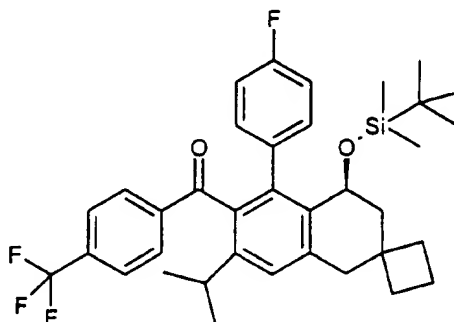
Enantio- und positionssensitive (site-selective) Reduktion der Diketonstufe:

20,4 mg (0,14 mmol; 0,31 eq.) (1R, 2S)-1-Aminoindan-2-ol wurden unter Ausschluß  
5 von Feuchtigkeit unter Argon in 0,5 ml THF (wasserfrei) gelöst. Es folgte die  
Zugabe von 225 mg (1,38 mmol; 3,12 eq.) Boran-N,N-Diethylanilin-Komplex sowie  
40 min Rühren bei RT (28°C) und 20 min bei Eiswasserkühlung. Bei dieser  
Temperatur wurden 219 mg der Verbindung aus Beispiel 10 gelöst in 1,5 ml THF  
(wasserfrei) binnen 2 min hinzugegeben und einmal mit 0,5 ml THF nachgespült.  
10 Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht (17 h) unter langsamer Erwärmung auf RT  
gerührt. Durch Zugabe von 2 ml Methanol (Gasentwicklung!) wurde die Reaktion  
abgebrochen. Nach dem Verdünnen mit Essigsäureethylester wurde mit 10 ml 1 N  
Salzsäure ausgeschüttelt, die wäßrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester  
extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wäßriger  
15 Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, die wäßrige Phase noch zweimal mit  
Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  
Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Solvens i. Vak. wurden 250 mg  
festes Rohprodukt erhalten. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel mit  
Essigsäureethylester/Petrolether = 1:9 ergab 182 mg (82%) Produkt als weißen  
20 Feststoff.  
Schmp. (unkorrigiert): 199-201°C (Essigsäureethylester/Petrolether)

### Beispiel 12

25

(8S)-1-(4-Fluorphenyl)-8-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3-isopropyl-6-spirocyclobutyl-2-(4-trifluormethylbenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin



169 mg (0.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11 wurden unter Ausschluß von  
 5 Feuchtigkeit unter Argon-atmosphäre in 2 ml Toluol gelöst und im Eis/Acetonbad  
 gekühlt (Badtemperatur: -11°C). Nach der Zugabe von 74 mg (0.69 mmol) Lutidin  
 wurden 136 mg (0.52 mmol) *tert*-Butyldimethylsilyltriflat in 1 ml Toluol  
 tropfenweise addiert und mit 0.2 ml Toluol nachgespült. Nach 70min. Rühren unter  
 Erwärmung auf -9°C (Badtemperatur) wurde auf Eiswasserkühlung gewechselt.  
 10 Nachdem nach 130 min Reaktionsdauer keine weitere Umsetzung zu erkennen war,  
 wurden nach 150 min weitere 109 mg (1.02 mmol) Lutidin sowie 135 mg (0.51  
 mmol) *tert*-Butyldimethylsilyltriflat hinzugegeben. Nach 45minütigem Rühren unter  
 Eiskühlung wurde 10 min auf RT erwärmt, das Reaktionsgemisch mit  
 Essigsäureethylester verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von 10 ml 1N  
 15 Salzsäure abgebrochen. Nach dem Ausschütteln wurde die wäßr. Phase 3x mit  
 Essigsäureethylester extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter  
 wäßriger Bicarbonat-Lösung neutralisiert, die wäßrige Phase 2x mit  
 Essigsäuremethylester extrahiert und die vereinten organischen Phasen über  
 Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wurde i. Vak. entfernt. Nach der  
 20 Chromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petrolether  
 1:20 wurden 160 mg (77%) weißer Feststoff isoliert, welcher als Verunreinigung das  
 Eliminierungsprodukt enthielt. Das Nebenprodukt ließ sich durch Digerieren mit  
 Methanol entfernen.

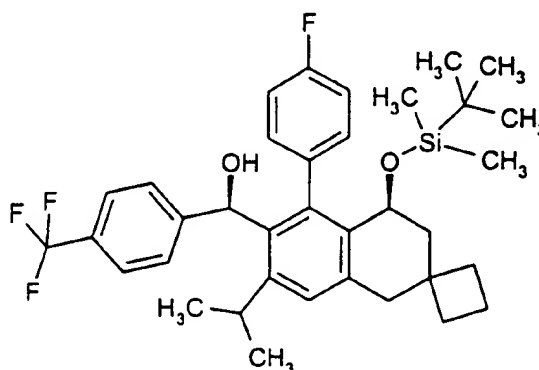
Schmp. (unkorrigiert): 137 bis 138°C (Methanol)

25



**Beispiel 13**

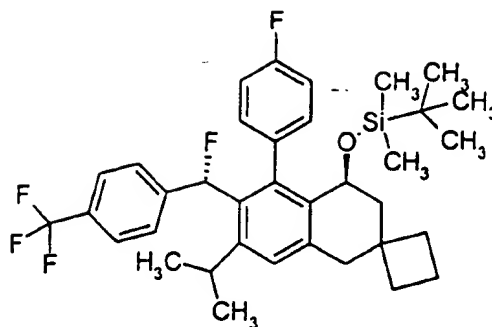
- 5 (S)-8-(t-Butyl-dimethyl)-silyloxy-1-(4-fluorphenyl)-2-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-3-isopropyl-6-spiro-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin



- 700 mg (1,22 mmol) des Keton-Vorproduktes aus Beispiel 12 werden in 40 ml THF gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer 1 molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF versetzt. Es wird 15 min bei 0°C und 1,5 h bei RT gerührt. Es wird auf 0°C abgekühlt, tropfenweise mit 20 ml Wasser versetzt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten Essigester-Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Durch Umkristallisation aus Cyclohexan werden 200 mg (26,8%) farblose Kristalle erhalten. Aus der Mutterlauge konnten nach Chromatographie noch 210 mg (28,1% d. Th.) des gewünschten Diastereomeren erhalten werden.
- 10
- 15

**Beispiel 14**

- 20 (S)-8-(t-Butyl-dimethyl)-silyloxy-1-(4-fluorphenyl)-2-[(S)-fluor-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-3-isopropyl-6-spiro-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin



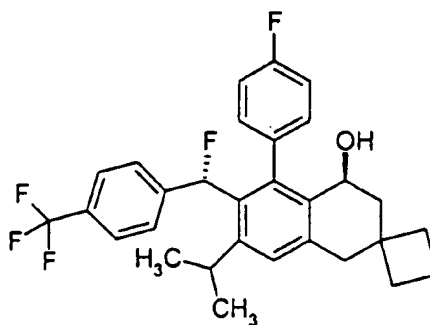
8,9 g (14,52 mmol) des Alkohols aus Beispiel 13 werden unter Inertgas in 125 ml Toluol gelöst und auf -70°C gekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man 2,88 ml DAST hinzu und rührt eine halbe Stunde bei ca. -60°C nach. Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von 75 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Extraktion der wäßrigen Phase mit Toluol, Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen. Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Methylenchlorid (95/5) ergaben 6,5 g Fluorverbindung als farblosen Feststoff (71% d.Th.).

10

### Beispiel 15

(S)-8-Hydroxy-1-(4-fluorphenyl)-2-[(S)-fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-3-isopropyl-6-spiro-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin

15



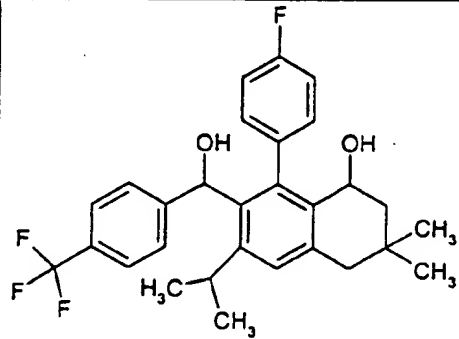
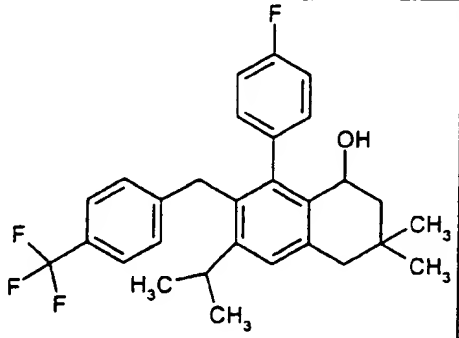
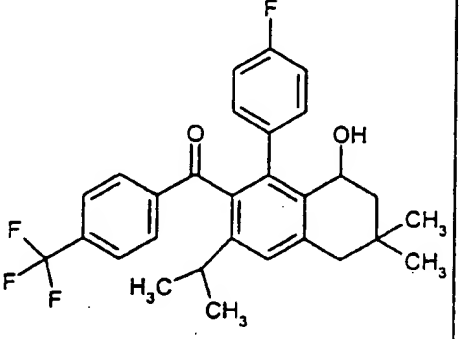
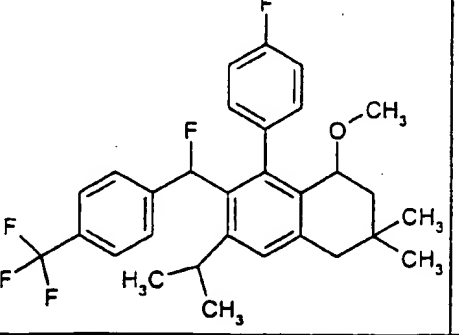
6,5 g (10,57 mmol) der Fluorverbindung aus Beispiel 14 werden unter Inertgas in 130 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 95 ml einer 1 Molaren

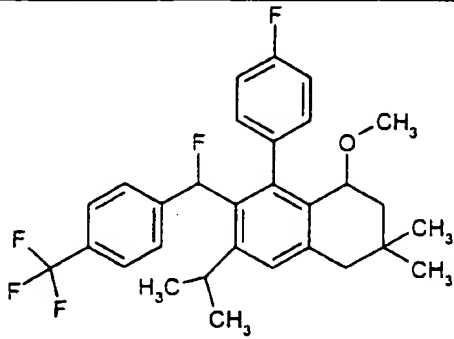
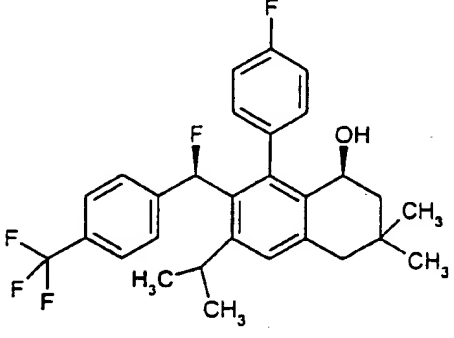
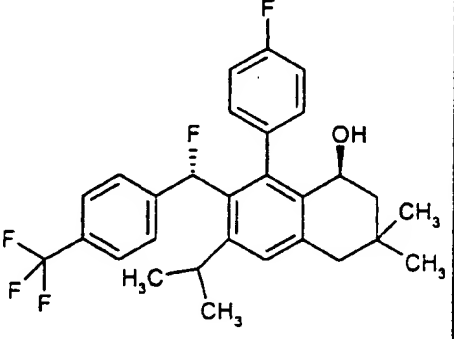
Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid 2 Stunden lang gerührt. Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von Wasser bei 10°C, Extraktion der wäßrigen Phase mit Toluol, Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen. Chromatographie an  
5 Kieselgel mit Toluol/Cyclohexan (9/1) ergaben 4,6 g Alkohol als farblosen Feststoff (85% d.Th.).

In Analogie zu den gezeigten Herstellungsvorschriften werden die in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

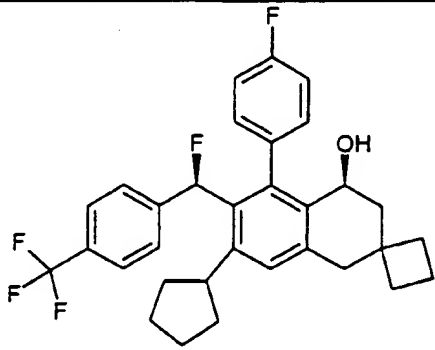
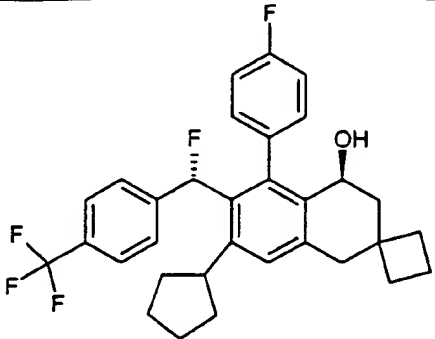
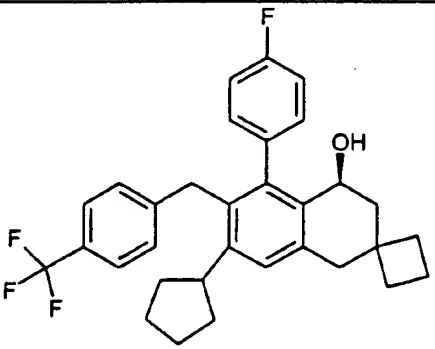
**Tabelle 1:**

Bsp.- Nr.	Struktur	Isomer	R <sub>f</sub> Wert* / Herstellung:
16		Diastereomer A	0,30 (A) 90:10 / aus Bsp. 1 (2 Stufen)
17		Diastereomer B	0,27 (A) 90:10 / aus Bsp. 3
18		Diastereomer A	0,15 (A) 80:20 / aus Bsp. 1

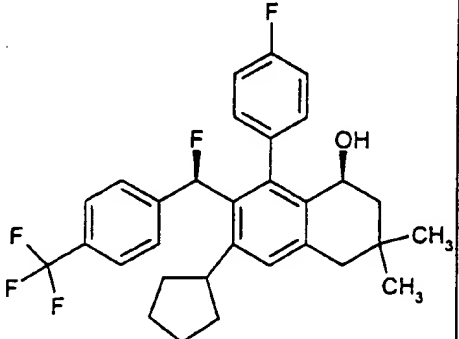
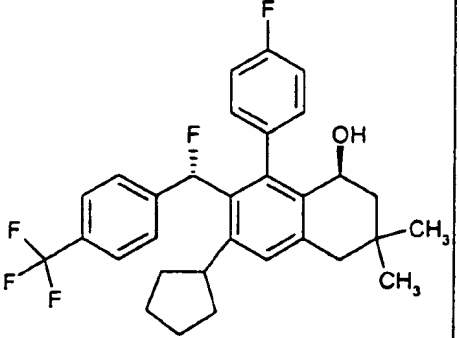
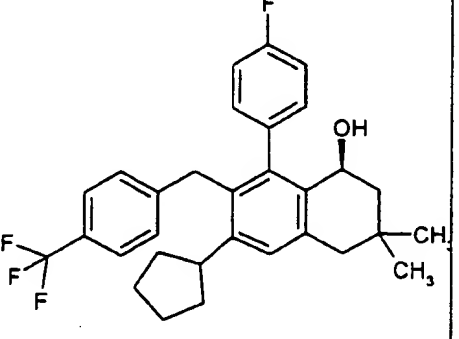
Bsp.- Nr.	Struktur	Isomer	R <sub>f</sub> -Wert* / Herstellung:
19		Diastereomer B	0,30 (A) 80/20 / aus Bsp. 2
20		Racemat	0,27 (A) 90/10 / aus Bsp. 16 (mit Diiso- butylalu- miniumhydrid)
21		Racemat	0,23 (A) 90/10 / aus Bsp. 2 (2 Stufen)
22		Diastereomer A	0,33 (B) 90/10 / aus Bsp. 16 (MeI)

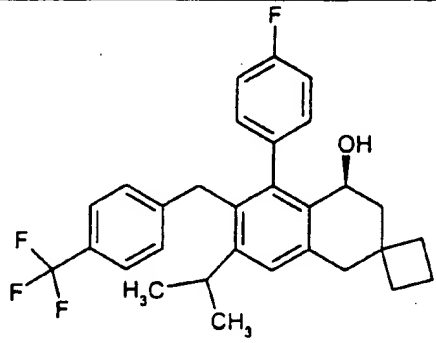
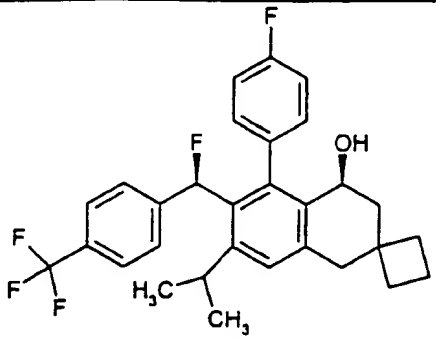
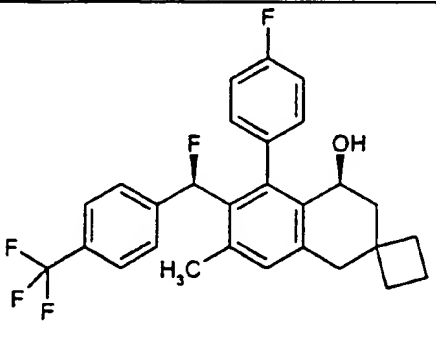
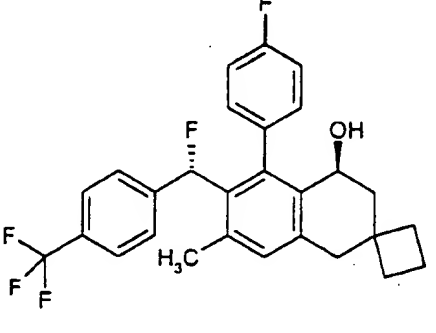
Bsp.- Nr.	Struktur	Isomer	R <sub>f</sub> -Wert* / Herstellung:
23		Diastereomer B	0,43 (B) 95:5 / aus Bsp. 17 (MeI)
24		Enantiomer A1	0,30 (C) / aus Bsp. 3
25		Enantiomer B1	0,26 (C) / aus Bsp. 3

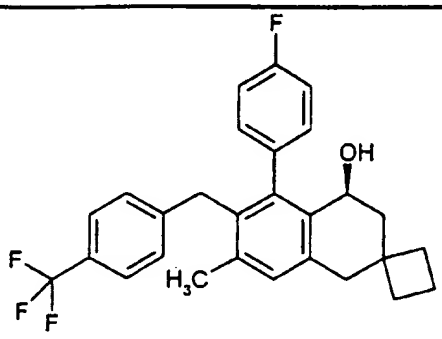
Bsp.- Nr.	Struktur	Isomer	R <sub>r</sub> -Wert* / Herstellung:
26		Diastereomer A	0,80 (D) 20/1 / analog Bsp. 16
27		Diastereomer B	0,26 (D) 20/1 / analog Bsp. 17
28		Diastereomer A Racemat	0,25 (E) 8/2 / analog Bsp. 16
29		Diastereomer B Racemat	0,33 (E) 8/2 / analog Bsp. 17

Bsp.- Nr.	Struktur	Isomer	R <sub>f</sub> -Wert* / Herstellung:
		--	
30		Enantiomer A1	0,22 (E) 80/20 / analog Bsp. 24
31		Enantiomer B1	0,28 (F) 20/80 / analog Bsp. 25
32		Enantiomer 1	0,38 (B) 2 x / analog Bsp. 20



Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R <sub>f</sub> -Wert* / Herstellung:
33		Enantiomer A1	0,25 (E) 8/2 / analog Bsp. 24
34		Enantiomer B1	0,33 (E) 8/2 / analog Bsp. 25
35		Enantiomer 1	0,35 (E) 8/2 / analog Bsp. 20

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R <sub>f</sub> -Wert* / Herstellung:
36		Enantiomer 1	0,31 (A) 9/1 / analog Bsp. 20
37		Enantiomer A1	0,32 (A) 9/1 / analog Bsp. 24
38		Enantiomer A1	0,25 (E) 80/20 / analog Bsp. 24
39		Enantiomer B1	0,30 (E) 80/20 / analog Bsp. 25

Bsp.- Nr.	Struktur	Isomer	R <sub>f</sub> -Wert* / Herstellung:
40		Enantiomer 1	0,25 (B) 2 x / analog Bsp. 20

\* Verwendete Laufmittel

A = Cyclohexan / Essigester

B = Cyclohexan / Diethylether

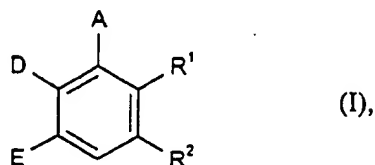
5 C = Toluol

D = Petrolether / Essigester

E = Toluol / Cyclohexan

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



5

in welcher

- A für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht,  
 wobei Aryl und die oben aufgeführten heterocyclischen Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Cyano, Halogen, Nitro, Carboxyl, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch  
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Oxyalkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^3R^4$  substituiert sind,

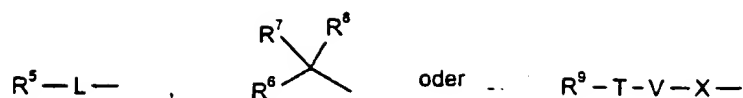
20

worin

25

$R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- D für einen Rest der Formel



steht, worin

- 5  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder  
 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 4  
 10 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten,  
 wobei die Cyclen, gegebenenfalls, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio,  
 15 Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch Aryl oder Trifluormethyl- substituiertes Aryl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen, gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder  
 20 O substituiert sind,  
 und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-SO_2R^{12}$  oder  $-NR^{13}R^{14}$  substituiert sind,

worin

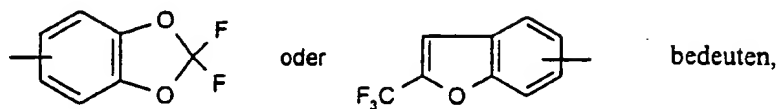
- 25  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,  
 30

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^3$  und  $R^4$  haben,

oder

5

$R^5$  und/oder  $R^6$  einen Rest der Formel



10

$R^7$  Wasserstoff, Halogen oder Methyl bedeutet,

und

15

$R^8$  Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  bedeutet,

worin

20

$R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^3$  und  $R^4$  haben,

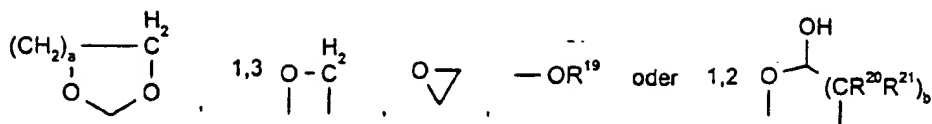
oder

25

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR^{17}$  bilden,

worin

- R<sup>17</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert ist,
- T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 10 oder
- T oder X eine Bindung bedeutet,
- 15 V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine -NR<sup>18</sup>-Gruppe steht,
- 20 worin
- R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- 25 E für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,
- 30 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder durch einen Rest der Formel



substituiert sein muß,

5

worin

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

10

$\text{R}^{19}$  Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

15

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-\text{OR}^{22}$  substituiert ist,

20

worin

$\text{R}^{22}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

25

oder



R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 9 Fluoratomen bedeutet,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

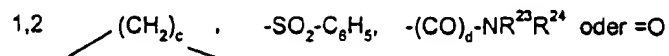
oder

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gemeinsam einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,

und, gegebenenfalls auch geminal, die von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gebildete Alkylenkette gegebenenfalls bis zu 6-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Hydroxy, Nitril, Halogen, Carboxyl, Nitro, Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Oxyacyl oder Carboxyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und/oder die von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gebildete Alkylenkette, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

und/oder von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



5

substituiert ist,

worin

10

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

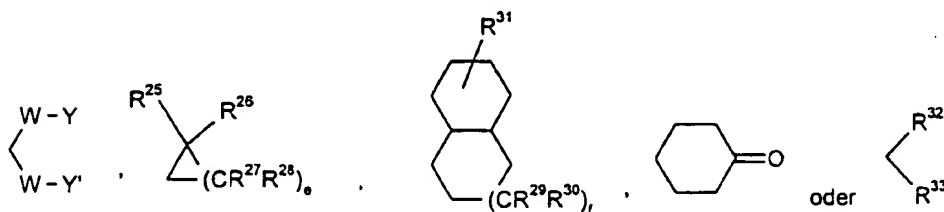
d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

$R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Phenyl oder Nitro substituiert ist,

20

und/oder die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



substituiert ist,

25

worin

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylenkette bilden,

5 e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

f eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

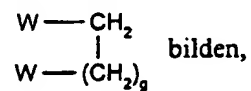
10  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

15  $R^{25}$  und  $R^{26}$  oder  $R^{27}$  und  $R^{28}$  jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

oder

20  $R^{25}$  und  $R^{26}$  oder  $R^{27}$  und  $R^{28}$  jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



worin

25

W die oben angegebene Bedeutung hat,

g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

$R^{32}$  und  $R^{33}$  gemeinsam einen 3- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel  $SO$ ,  $SO_2$  oder  $-NR^{34}$  enthält,

5                    worin

$R^{34}$     Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10           und deren Stereoisomere, Stereoisomerengemische und Salze.

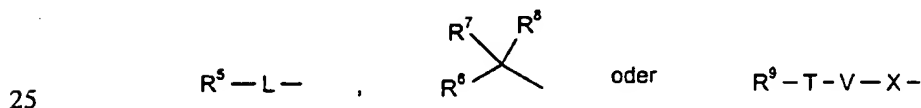
2.       Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

15

A       für Cyclopentyl oder für Cyclohexyl steht, oder  
für Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrrol oder Morpholinyl  
steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor,  
Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch  
20       geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

D       für einen Rest der Formel



steht, worin

30            $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrrolidinyl, Indolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Phenoxathiin-2-yl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten, wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzoxathiazolyl, oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Phenyl substituiert sind, und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{11}$  oder  $-SO_2R^{12}$  substituiert sind,

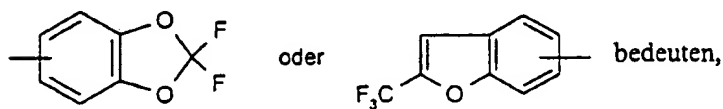
15 worin

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

$R^5$  und/oder  $R^6$  einen Rest der Formel

25



$R^7$  Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,

30 und

5  $R^8$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit bis zu jeweils 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  bedeutet,

worin

10  $R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

15  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=O$  oder  $=NR^{17}$  bilden,

worin

20  $R^{17}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30 oder

T oder X eine Bindung bedeutet,

V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel  $-NR^{18}$  steht,

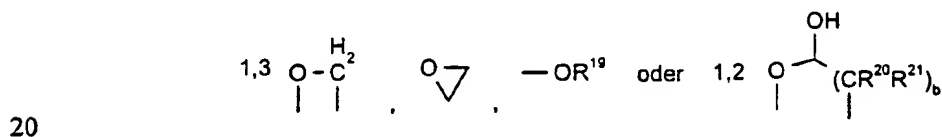
5 worin

$R^{18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

10 E für Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl oder -heptyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, -butyl, -hexyl, -pentyl, -heptyl oder durch Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

15

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carboxylgruppe und/oder durch einen Rest der Formel



substituiert sein muß,

worin

25

b eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

$R^{19}$  Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen

30

5 bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{22}$  substituiert ist,

10 worin

$R^{22}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

15 oder

$R^{19}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder  
20 geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{20}$  und  $R^{21}$  gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
25

oder

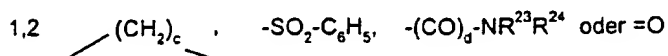
$R^{20}$  und  $R^{21}$  gemeinsam einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylring bilden,  
30



und die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis ca. 5 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Oxyacyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und/oder die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

worin

25

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

30

$R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten,

das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder Trifluor-  
methyl substituiert ist,

5 und/oder die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls durch  
einen spiro-verknüpften Rest der Formel



substituiert ist,

10 worin

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

15 Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige geradkettige oder verzweigte  
Alkylkette bilden,

e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

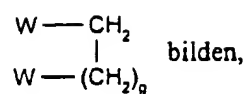
20  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  und  $R^{28}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Tri-  
fluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder ver-  
zweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen  
bedeuten,

oder

25

$R^{25}$  und  $R^{26}$  oder  $R^{27}$  und  $R^{28}$  jeweils gemeinsam eine geradkettige oder ver-  
zweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden oder

$R^{25}$  und  $R^{26}$  oder  $R^{27}$  und  $R^{28}$  jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



worin

5                      W        die oben angegebene Bedeutung hat,

g                      eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

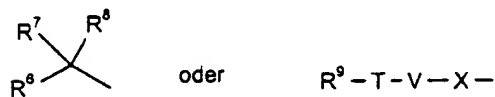
10                      R<sup>32</sup> und R<sup>33</sup> gemeinsam einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH oder NCH<sub>3</sub> enthält,

und deren Stereoisomere, Stereoisomerengemische und Salze.

15                      3.        Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

20                      A        für Phenyl, Pyridyl oder Thienyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

D        für einen Rest der Formel



25                      steht,

worin

$R^6$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Phenoxathiin-2-yl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten,

wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzothiazolyl, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Phenyl substituiert sind

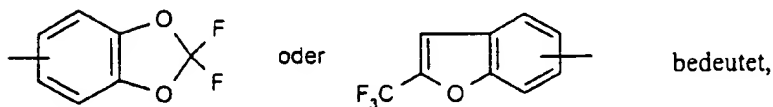
und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{11}$  oder  $-SO_2R^{12}$  substituiert sind,

worin

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

$R^6$  einen Rest der Formel



$R^7$  Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

und

5  $R^8$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluor-  
methoxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit  
jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  
-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> bedeutet,

worin

10  $R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerad-  
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlen-  
stoffatomen bedeuten,

oder

15  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR<sup>17</sup> bilden,

worin

20  $R^{17}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alk-  
oxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen  
bedeutet,

25 L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit  
jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis  
zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte  
Alkylenkette mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30

oder

T oder X eine Bindung bedeutet,

V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel  $-NR^{18}$  steht,

5

worin

$R^{18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

E für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

15

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder einen Rest der Formel

20



substituiert sein muß,

worin

25

$R^{19}$  Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom,

30

Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-OR^{22}$  substituiert ist,

worin

$R^{22}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

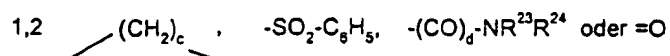
$R^{19}$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Fluor, Hydroxyl, Trifluormethyl, Carboxyl, Azido, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, Methoxy, Oxyacetyl und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und/oder die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

5

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

10

worin

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

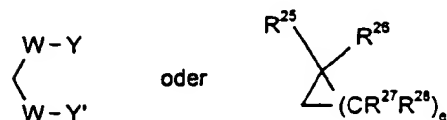
d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

$R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

20

und/oder die die von  $R^1$  und  $R^2$  gebildete Alkylenkette gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



substituiert ist,

25

worin

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,



Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylenkette bilden,

e eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,

5

$R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  und  $R^{28}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

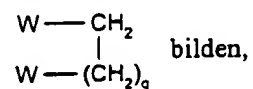
oder

$R^{25}$  und  $R^{26}$  oder  $R^{27}$  und  $R^{28}$  jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden,

15

oder

$R^{25}$  und  $R^{26}$  oder  $R^{27}$  und  $R^{28}$  jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



20

worin

W die oben angegebene Bedeutung hat,

25

g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

und deren Stereoisomere, Stereoisomerengemische und Salze.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

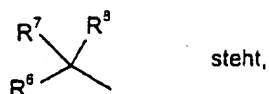
30

in welcher

A für gegebenenfalls durch Fluor substituiertes Phenyl, insbesondere 4-Fluorphenyl, steht,

5 und

D für einen Rest der Formel



10

worin

$\text{R}^6$  Phenyl oder Trifluormethyl-substituiertes Phenyl bedeutet, wobei Trifluormethyl-substituiertes Phenyl bevorzugt ist,

15

$\text{R}^7$  Wasserstoff bedeutet,

$\text{R}^8$  Wasserstoff, Fluor, Methoxy oder Hydroxy bedeutet, wobei Fluor bevorzugt ist

20

oder

$\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  gemeinsam eine Carbonylgruppe bilden,

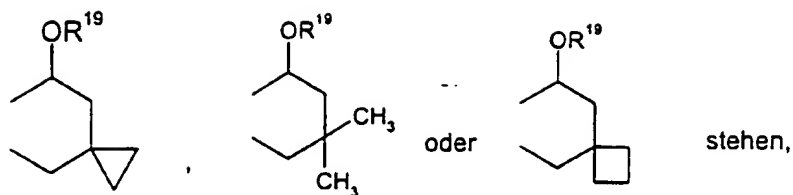
25

E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

und

30

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gemeinsam für einen Rest der Formel



worin

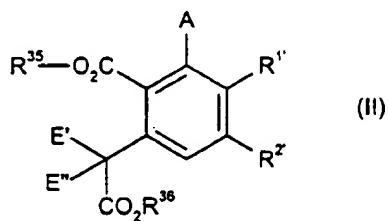
5  $R^{19}$  Wasserstoff bedeutet,

und deren Stereoisomere, Stereoisomerengemische und Salze.

10 5. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

15 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

20 A die oben angegebene Bedeutung hat,

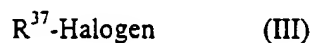
$R^{35}$  und  $R^{36}$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

$R^{1'}$  und  $R^{2'}$  gemeinsam für die unter  $R^1$  und  $R^2$  oben angegebene geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen stehen, die durch tert. Butyl-dimethyl-silanyloxy (OTBS) substituiert ist,

5 und

$E'$  und  $E''$  gemeinsam mit dem an sie gebundenen Kohlenstoffatom den oben angegebenen Bedeutungsumfang von E umfassen,

10 zunächst durch selektive Reduktion des aliphatischen Esters und anschließende Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



15 in welcher

$R^{37}$  für Mesityl, Tosyl oder Sulfonyl steht,

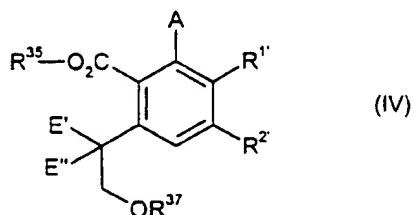
und

20

Halogen für Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise für Chlor steht,

in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base,

25 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



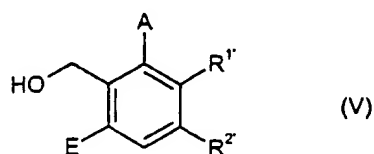
in welcher

A, E', E'', R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>35</sup> und R<sup>37</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

5

diese in einem weiteren Schritt in Abhängigkeit von den oben angegebenen Definitionen von E'/E'' entweder durch eine zweifache Reduktion oder durch eine Verseifung, Bartonreaktion und eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



10

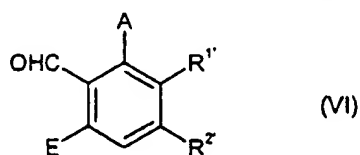
in welcher

A, E, R<sup>1'</sup> und R<sup>2'</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

15

überführt,

anschließend durch Oxidation die Aldehyde der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

20

A, E, R<sup>1'</sup> und R<sup>2'</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

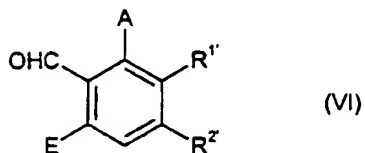
herstellt,

25

und abschließend beispielsweise durch eine Grignard-Reaktion die Formylgruppe in den Rest D überführt und die TBS-Gruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



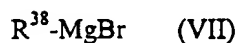
5

in welcher

A, E, R¹' und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

10

zunächst wie unter [A] beschrieben in einer Grignard-Reaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



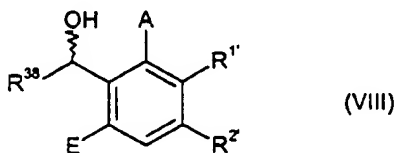
15

in welcher

R³⁸ die oben angegebene Bedeutung von R⁵ und R⁶ umfaßt,

20

in inerten Lösemitteln und unter Schutzgasatmosphäre in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

25

A, D, E, R³⁸, R¹' und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

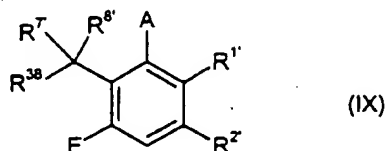
überführt,

gegebenenfalls auf dieser Stufe ausgehend von der Hydroxyfunktion die unter D angegebenen Substituenten  $R^7/R^8$  nach üblichen Methoden einführt,

5 und abschließend die TBS-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in inerten Lösemitteln abspaltet,

oder

10 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

15 A, E,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^{38}$  die oben angegebene Bedeutung haben

und

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam für die Carbonylgruppe stehen,

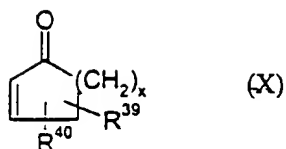
20

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) reduziert und abschließend wie unter [A] beschrieben umgesetzt,

oder

25

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

5            x        eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

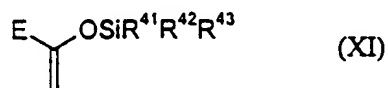
10            R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff stehen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

wobei R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> auch geminal positioniert sein können,

15            oder

R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> gemeinsam einen spiroverknüpften Carbocyclus mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden,

20            mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



wobei

25

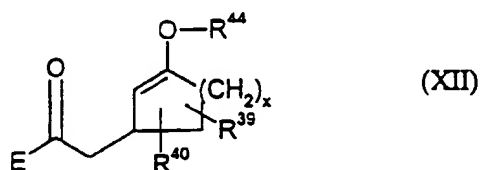
E        die oben angegebene Bedeutung hat,

und



$R^{41}$ ,  $R^{42}$  und  $R^{43}$  gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen,

5 in Anwesenheit eines Metall- oder Halbmetailreagenzes, zunächst über die intermediäre Stufe der allgemeinen Formel (XII)



10 in welcher

$x$ ,  $E$ ,  $R^{39}$  und  $R^{40}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und

15

$R^{44}$  für Metall- oder Halbmetailderivate, vorzugsweise für die des Titans steht,

und durch Zugabe der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

20

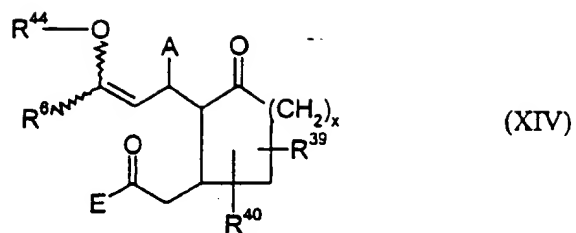


in welcher

25

$R^6$  und  $A$  die oben angegebene Bedeutung haben,

über die Intermediate der allgemeinen Formel (XIV)

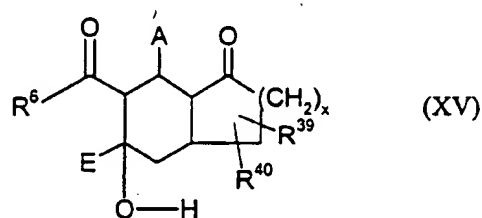


in welcher

5

A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>44</sup> und x die oben angegebene Bedeutung haben,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



10

in welcher

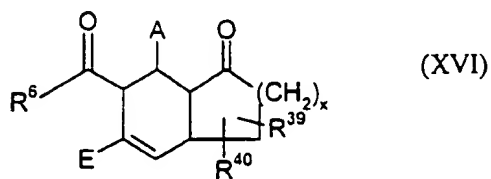
A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup> und x, die oben angegebene Bedeutung haben,

15

überführt,

anschließend durch eine Eliminierung die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)

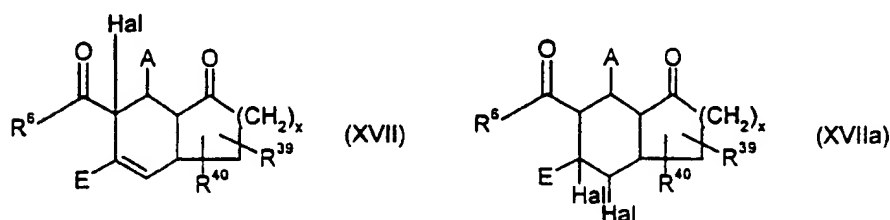
20



in welcher

A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup> und x die oben angegebene Bedeutungen haben, herstellt,

5 in einem weiteren Schritt durch eine Halogenierung Halogenverbindungen,  
z.B. die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII) und/oder (XVIIa)



10 in welcher

R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, x, A und E die oben angegebenen Bedeutungen haben,

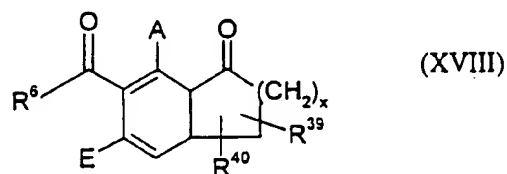
und

15

Hal für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

über die in situ entstehende Cyclohexadiene der allgemeinen Formel (XVIII)  
oder deren Isomere

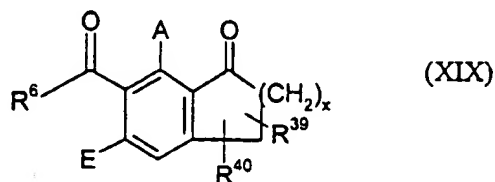
20



in welcher

A, E, x, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

nach Oxidation die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX)



5

in welcher

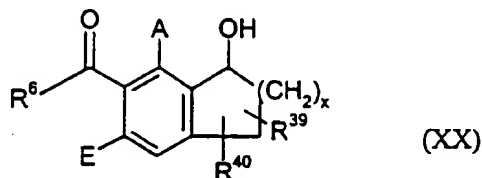
A, E, x, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben

10

herstellt,

desweiteren durch die Reduktion der Ketofunktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (XX)

15



worin

20

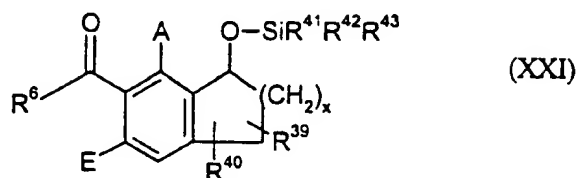
A, E, x, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt, wobei die Reduktion auch stereoselektiv durchgeführt werden kann,

anschließend durch Silylierung, z.B. durch Umsetzung mit chlorierten oder Trifluormethansulfonyl-substituierten Silylverbindungen (-SiR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>R<sup>43</sup>)

25

die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI)

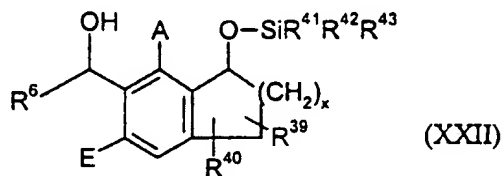


5 in welcher

$x$ ,  $A$ ,  $E$ ,  $R^6$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  und  $R^{43}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

10 herstellt,

desweiteren durch Reduktion der zweiten Ketofunktion zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII)



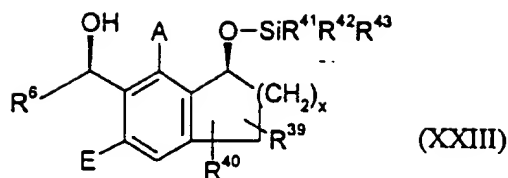
15

in welcher

$x$ ,  $A$ ,  $E$ ,  $R^6$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  und  $R^{43}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

20

als Diastereomerengemisch erhält, aus diesem anschließend durch Trennung das Isomer der allgemeinen Formel (XXIII)

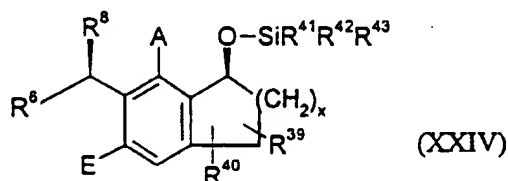


in welcher

5            x, A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> und R<sup>43</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

gewinnt,

und gegebenenfalls durch nucleophile Substitution enantioselektiv die  
 10            Hydroxyfunktion durch einen der oben unter R<sup>8</sup> aufgeführten Substituenten  
 ersetzt und somit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIV)



15            in welcher

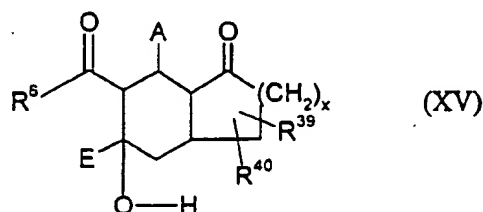
x, A, E, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> und R<sup>43</sup> die oben angegebene Bedeutung  
 haben,

20            erhält,

und in einem letzten Schritt die Hydroxyfunktion unter Abspaltung der  
 Silylschutzgruppe nach üblichen Methoden freisetzt,

und im Fall der Enantiomere/Racemate nach üblichen Methoden trennt, wobei die Strukturen der allgemeinen Formeln (XV), (XVI), (XVII), (XVIIa) und (XVIII) in isomeren Formen auftreten können.

5 7. Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)

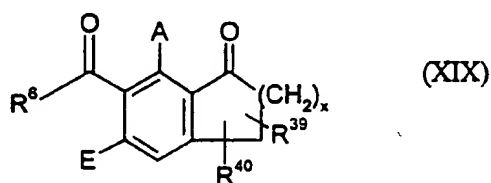


in welcher

10

A, E, und R<sup>6</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup> und x die in Anspruch 6 angegebenen Bedeutungen haben, und deren Stereoisomeren.

15 8. Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX)

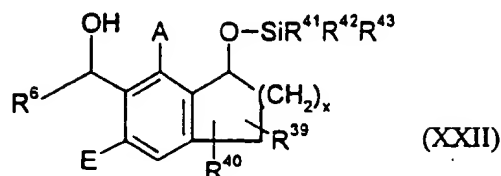


in welcher

20

A, E, und R<sup>6</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup> und x die in Anspruch 6 angegebenen Bedeutungen haben und deren Stereoisomeren.

## 9. Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII)



5

in welcher

A, E und  $R^6$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

10

 $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$  und x die in Anspruch 6 angegebenen Bedeutungen haben, und deren Stereoisomeren.

10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 sowie pharmakologisch verträgliche Formulierungshilfsmittel.

15

11. Arzneimittel nach Anspruch 10 zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie.

12. Arzneimittel nach Anspruch 10 zur Behandlung von Arteriosklerose.

20

13. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

14. Verwendung nach Anspruch 13 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose, insbesondere Dyslipidämien.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05874

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C35/52 C07C43/192 C07C49/813 C07C49/83 C07F7/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 446 207 A (S.A. POMPONI, ET AL.) 29 August 1995 see the whole document ---	1,10-12
P,A	EP 0 818 448 A (BAYER) 14 January 1998 see the whole document -----	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 1999

Date of mailing of the international search report

18/01/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
**PCT/EP 98/05874**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5446207 A	29-08-1995	AU 7716694 A WO 9506626 A	22-03-1995 09-03-1995
EP 0818448 A	14-01-1998	DE 19627419 A DE 19707199 A AU 2845197 A BG 101747 A BR 9703884 A CA 2209640 A CN 1175574 A CZ 9702143 A HR 970330 A JP 10067746 A NO 973145 A PL 320952 A SK 92797 A	15-01-1998 27-08-1998 15-01-1998 30-04-1998 01-09-1998 08-01-1998 11-03-1998 14-01-1998 30-04-1998 10-03-1998 09-01-1998 19-01-1998 14-01-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 98/05874

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 6 C07C35/52 C07C43/192 C07C49/813 C07C49/83 C07F7/18		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07C C07F A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 446 207 A (S.A. POMPONI, ET AL.) 29. August 1995 siehe das ganze Dokument ---	1,10-12
P,A	EP 0 818 448 A (BAYER) 14. Januar 1998 siehe das ganze Dokument -----	1-14
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  8. Januar 1999		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  18/01/1999
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter  English, R

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05874

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5446207 A	29-08-1995	AU 7716694 A	22-03-1995
		WO 9506626 A	09-03-1995
EP 0818448 A	14-01-1998	DE 19627419 A	15-01-1998
		DE 19707199 A	27-08-1998
		AU 2845197 A	15-01-1998
		BG 101747 A	30-04-1998
		BR 9703884 A	01-09-1998
		CA 2209640 A	08-01-1998
		CN 1175574 A	11-03-1998
		CZ 9702143 A	14-01-1998
		HR 970330 A	30-04-1998
		JP 10067746 A	10-03-1998
		NO 973145 A	09-01-1998
		PL 320952 A	19-01-1998
		SK 92797 A	14-01-1998